

جـــامـــعـــة دمـــشـــق

كـليـة الطب البـشـري

بحث لنيل درجة الماجستير في علم الأدوية و المداواة

قسم الفيزيولوجيا والأدوية و المداواة

برئاسة الأستاذة الدكتورة هند داود

التدابير العلاجية لداء آلزهايمر

Treatment of Alzheimer's Disease

إعداد الطالب علاء السعدي

إشراف الأستاذة الدكتورة هند داود

العام الدراسي

2010-2009

الإهداء

إلى أمي الحبيبة.. أبي الغالي.. وأخي العزيز.

علاء.

كلمة شكر

للأستاذة الدكتورة هند داود على تعبها الاستثنائي وجهودها الكبيرة . .

لجميع القائمين على الإدارة والإشراف وتقديم الرعاية الطبية في دور المسنين التي شملتها الدراسة وأخص بالذكر دار السعادة لرعاية المسنين في دمشق ومركز الإنجيليين لرعاية المسنين في حمص . .

ولكل من ساهم في إنجاز هذا البحث المتواضع . .

لكم مني جزيل الشكر .

علاء .

المحتويات

القسم النظري

القسم العملي

القسم النظري

مقدمة

إن داء آلزهايمر Alzheimer's disease (AD) هو مرض الدماغ. يعتبر هذا الداء السبب الأكثر شيوعاً[1] للخرف. يعرف داء آلزهايمر بأنه خرف مكتسب مترقٍ تدريجياً يطال بتأثيره كل من الإدراك و السلوك مؤدياً إلى فقدان الذاتية وهو ذو شدة كافية كي يتداخل بشكل ملحوظ مع الوظيفة الاجتماعية والمهنية. يشكل داء آلزهايمر مشكلة صحية عامة رئيسة من الناحية الاقتصادية. في الولايات المتحدة، كانت تكلفة العناية بمرضى الخرف 84 مليار دولار عام 2005 بمتوسط تكلفة سنوية للمريض حوالي 24500 دولار[2].



In the laboratory of the neurology clinic, Munich: *1,* F. Lotmar; *2,* Frau Grombach; *3,* St. Rosenthal; *4,* Ugo Cerletti; *5,* Allers(?); *6,* F. Bonfiglio; *7,* A. Alzheimer; *8,* N. Achucarro; *9,* G. Perusini; *10,* F. H. Lewy.

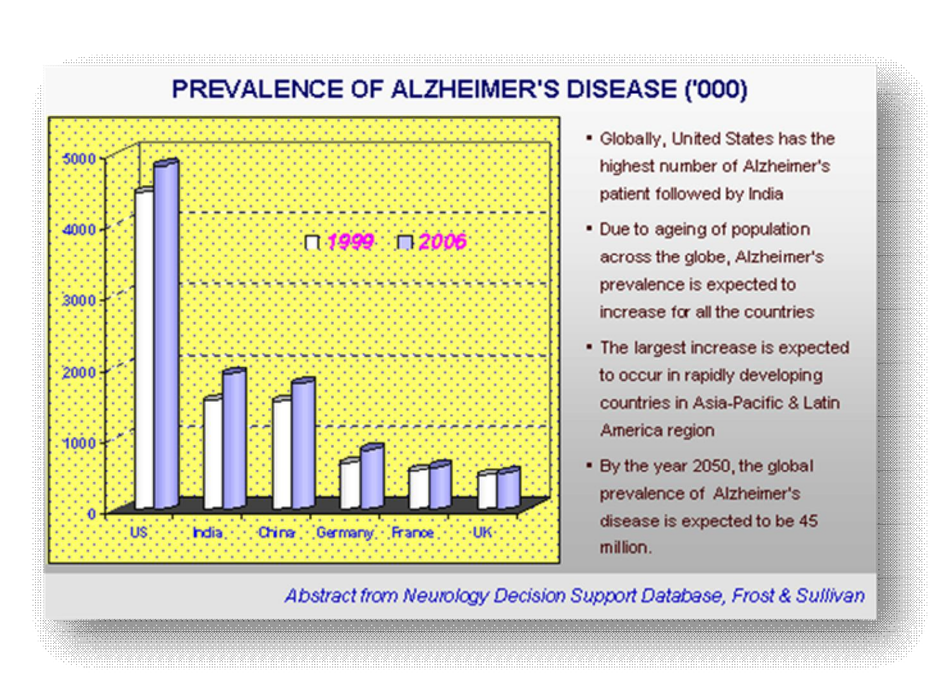
يصيب داء آلزهايمر 5.2 مليون شخصاً تقريباً في الولايات المتحدة وتشير التوقعات أنه بحلول عام 2030، سيصاب ما يقدر بـ 7.7 مليون أميريكي ممن تزيد أعمارهم عن الـ 65 عاماً[3]. كما تشير أيضاً إلى أن عدد الأشخاص المصابين بالمرض في الولايات المتحدة يمكن

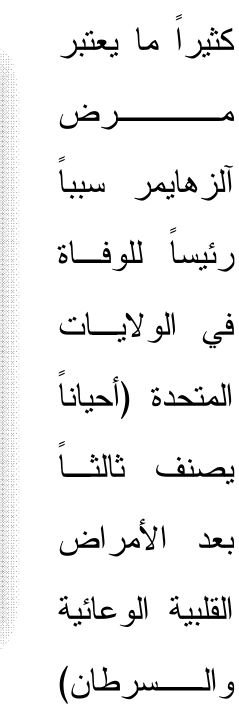
أن يتراوح بين 11–16 مليون بحلول العام 2050. لا توجد إحصائيات محليــة فــي ســوريا منشورة على الشبكة العالمية.

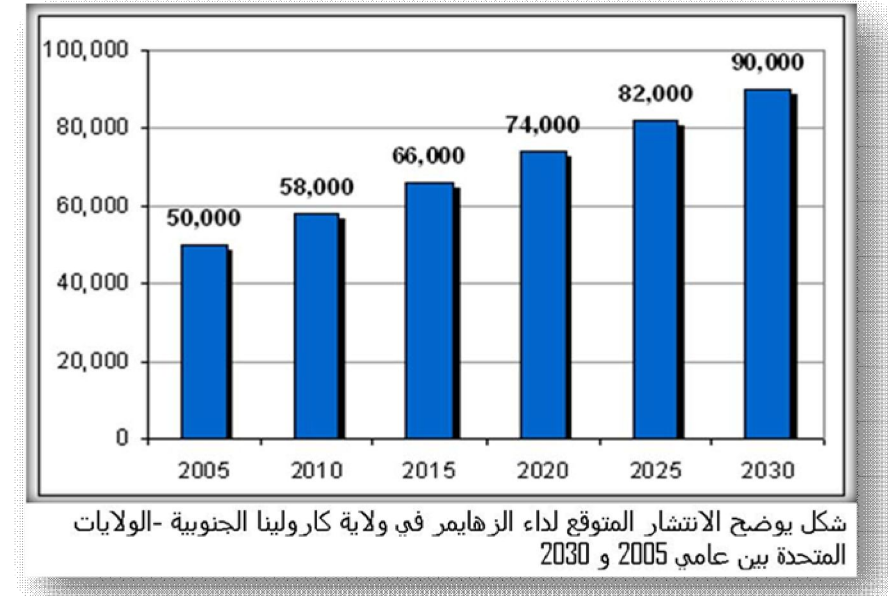
الوبائيات

يقدر خطر الإصابة بداء آلزهايمر خلال حياة الإنسان في الولايات المتحدة بـ 25-50 %. هناك إصابة بداء آلزهايمر لدى أكثر من 14% من الأفراد الأكبر من 65 عاماً ويزداد الانتشار ليصل إلى 40% عند الأفراد الأكبر من 80 عاماً.

ينتشر داء آلزهايمر في الدول الصناعية التي تزداد فيها شريحة المسنين بمعدلات مماثلة لتلك التي في الولايات المتحدة.




كثيراً ما يعتبر مرض آلزهايمر سبباً رئيساً للوفاة في الولايات المتحدة (أحياناً يصنف ثالثاً بعد الأمراض القلبية الوعائية والسرطان)

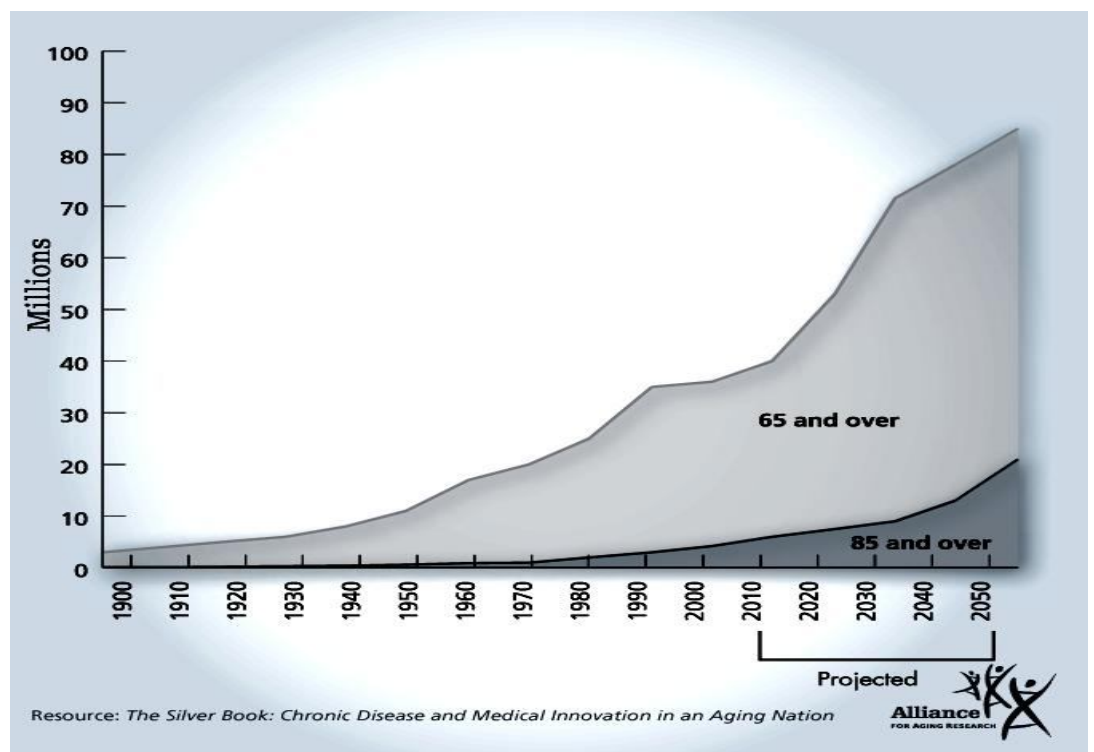


شكل يوضح الانتشار المتوقع لداء الزهايمر في ولاية كارولينا الجنوبية -الولايات المتحدة بين عامي 2005 و 2030

ويكمن السبب الرئيسي للوفاة بالأمراض المتداخلة (كذات الرئة الاستنـــشاقية بـــسبب فقـــدان القدرة على البلع).

لم تثبت الدراسات الإحصائية حتى الآن أن داء آلزهايمر يصيب مجموعات عرقية معينة أكثر من غيرها، فعلى الرغم من أن انتشار داء آلزهايمر عند الأميريكيين من أصل إفريقي يفـــوق مثيله عند القوقازيين قد بينت دراسات عدة أن نوعية التثقيف والعوامل الاقتصادية الاجتماعية التي تؤثر على توافر الثقافة للفرد هي عوامل مهمة في تفسير هذا التباين[1،3-6].

يصيب داء آلزهايمر كلاً من الرجال والنساء بأرجحية للنساء. وقد افترضت بعض المرجعيات أن هذا الفرق يعود إلى فقدان التأثير المنميّ العصبي للإستروجين عند النساء بعد سن اليـــأس. يمكن أن تؤثر عوامل أخرى أيضاً على هذا الفرق النسبي.



Number of People Age 65 and Over, by Age Group. Selected Years 1990-2000 and Projected 2010-2050. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics 2004, Older Americans.

يزداد انتشار داء آلزهايمر مع التقدم بالعمر فيزداد حدوثه عند من تجاوز الـــ 60 عاما. هناك أشكال عائلية لداء آلزهايمر يمكن أن تظهر في العقد الثالث من العمر (وهذه تمثـــل مجموعـــة صغيرة من أقل من 10% من كل الحالات العائلية لداء آلزهايمر). هذا ولا بد مـــن ذكـــر أن

نتائج بعض الدراسات على أشخاص في عمر التسعينات وأعمار ما بعد المئة تشير إلى تناقص خطر الإصابة بداء آلزهايمر عند الأفراد الأكبر من 90 عاماً.

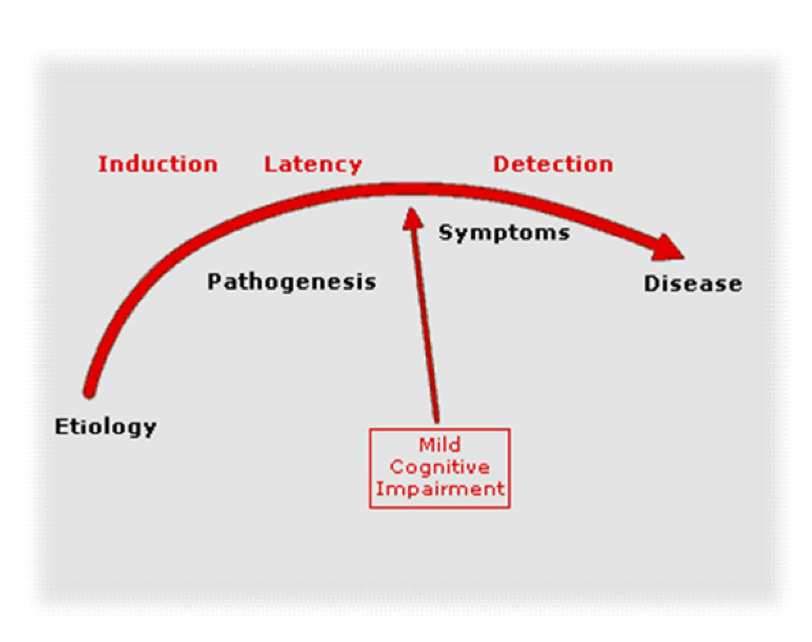
Alzheimer's Disease in the Middle East (Extrapolated Statistics)		
Afghanistan	419,318	28,513,677
Egypt	1,119,373	76,117,421
Gaza strip	19,485	1,324,991
Iran	992,694	67,503,205
Iraq	373,157	25,374,691
Israel	91,161	6,199,008
Jordan	82,517	5,611,202
Kuwait	33,199	2,257,549
Lebanon	55,547	3,777,218
Libya	82,817	5,631,585
Saudi Arabia	379,352	25,795,938
Syria	264,954	18,016,874
Turkey	1,013,145	68,893,918
United Arab Emirates	37,116	2,523,915
West Bank	33,988	2,311,204
Yemen	294,483	20,024,867

جدول يوضح انتشار تقريبي لداء ألزهايمر نسبة لعدد السكان في الشرق الأوسط. الدراسة مبينة على تقديرات مكاتب إحصاء أمريكية ، بريطانية ، كندية ، أو استرالية(7) .

السببية الإمراضية[8]

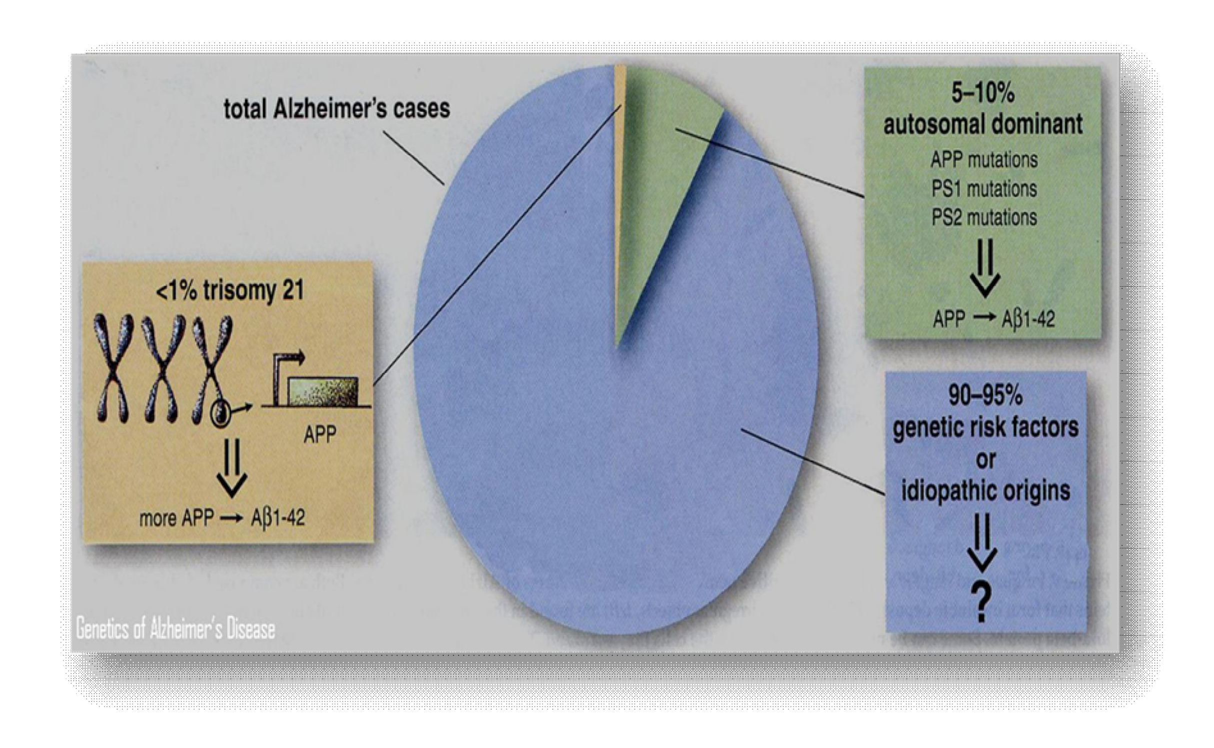
✓ تترافق العوامل التالية مع تفاقم خطر الإصابة بــ AD :
التقدم بالعمر (أهم عامل خطر)
الإناث
القصة العائلية
المستوى التعليمي المتدني
السكتة الدماغية
الكحولية
صغر محيط الرأس
رضوض الرأس المتكررة و الخطرة
متلازمة Down
العرق ؟
بيلة الهوموسيستئين ؟
الضعف المعرفي الخفيف (تضاعف خطر الإصابة عشر مرات)

✓ العوامل الوراثية تلعب دوراً :	
تم الربط بين البدء الباكر للــ AD و إصابة الكروموزومات 1 و 14 و 21	إن التأهب الوراثي للإصابة بالمرض ذو البدء المتأخر يتعلق بالنمط الجيني للــ Apolipoprotein E الذي تقع المورثة المسؤولة عن ترميزه على الكرووموزوم 19



إن سبب داء آلزهايمر غير معروف حتى الآن. يعتقد عدد من الباحثين أن عوامل الخطر المجتمعة والتي تشمل العمر المتقدم، النمط الجيني ε 4 للبروتين الشحمي E، البدانة، المقاومة على الإنسولين، سوء شحوم الدم، ارتفاع التوتر الشرياني، والعلامات الالتهابية [(9-11)] تطلق شلالاً فيزيولوجيا مرضياً يقود خلال عقود إلى إمراضية داء آلزهايمر والخرف.

تشكل الأشكال العائلية لمرض آلزهايمر أقل من 7% من جميع الحالات والتي يكون معظمها فردياً (أي غير موروث). إن طفرات في الجينات المرمزة لـ 3 بروتينات تسبب قطعاً داء آلزهايمر. تقود جميع هذه الجينات (لطليعة البروتين النشواني amyloid protein



precursor (APP) على الصبغي 21، للـ presenilin I علـى الـصبغي 14، وللـ presenilin II على الصبغي 1) إلى زيادة نسبية في إنتاج النمط الأكثر دبقاً للببتيـد النـشواني β[12] ذو الـ 42 حمض أميني على إنتاج النمط الأقل دبقاً ذو الـ 40 حمض أمينـي حيـث يفترض أن هذا الببتيد ذو الإنطواء β يمتلك خواص سامة عصبية وأنه يقود إلى شـلال غيـر مفهوم بشكل كامل من الأحداث المؤدية إلى مـوات عـصبوني، فقـدان مـشبكي، و تـشكل التشابكات الليفية العصبية واللويحات الشيخية من بين آفات أخرى. مع ذلك، تم العثـور علـى طفرات لأقل من نصف الحالات الإجمالية لداء آلزهايمر ذو البدء الباكر. فيمـا عـدا الـنمط الجيني ε 4 للـ Apo E، لم يتم العثور على تعدد أشكال في جينات أخرى تترافـق مـع داء آلزهايمر ذو البدء المتأخر.

تم إيلاء اهتمام كبير لمعرفـة تركيـب الـ neurofibrillary tangles (NFTs) و الـ senile plaques (SPs) وذلك لإيجاد دلائل توضح الإمراضية الجزيئية والكيمياء الحيويـة لداء آلزهايمر. عرفت الـ SPs منذ عهد Alois Alzheimer باشتمالها على مـادة شـبيهة بالنشاء (أو نشوانية) عادة في مركز الآفة محاطة بهالة أو طبقـة مـن المحـاور المتنكـسة (الحثلية) ودبق عصبي إرتكاسي (خلايا نجمية ودبيقيات). وقد كان من أكثر الاكتشافات أهمية في العقود الأخيرة التوصيف الكيميائي لهذا البروتين النـشواني، تعاقـب سلـسلة أحماضـه الأمينية، واستنساخ الجين المرمز لبروتينه السلف (على الصبغي 21). قدمت هذه الاكتـشافات ثروة من المعلومات حول الآليات التي تقف وراء الترسب النشواني في الدماغ بما فـي ذلـك معلومات حول الأشكال العائلية من داء آلزهايمر.

كذلك انصب الاهتمام على الآليات المؤدية إلى تطور الـ NFTs والتي من مكوناتها الأساسية البروتين المصاحب للنبيب tau الذي يتعرض لفسفرة مفرطة فيتراكم في المنطقة حول النـواة للعصبونات الهرمية الكبيرة والمتوسطة[13]. و من الغريب ذكره أن الطفرات التي تطال الجين tau تؤدي الى بعض الحالات العائلية من الخرف الجبهي الصدغي وليس الى داء آلزهايمر.

الفيزيولوجيا المرضية

ينتج الإمراض العصبي لداء آلزهايمر عن تخريب يطال النورونات في القشرالدماغي، الجهاز اللمبي الدماغي (الحصين، اللوزات...) و هذه المناطق مسؤولة عن التعلم العالي، الذاكرة، السلوك، الفكر و ضبط العاطفة.
يحدث تدرك عصبوني يصيب خاصة العصبونات الكولينرجية (يؤدي لنقص هام في الأستيل كولين عبر القشر الدماغي)
إن المتهم الرئيس في الإمراضية هو البروتين النشواني ß والذي يتميز بسمية عصبية من خلال:
الأذية التأكسدية (مطلق للجذور الحرة)
فوق أكسدة للدسم في أغشية العصبونات
تأثير إلتهابي
فرط فسفرة للبروتين tau
زيادة التأثير المنبه السمي للغلوتامات
فرضيات أخرى :
وجود عامل إلتهابي مناعي
دور الكولسترول
دور الإستروجين

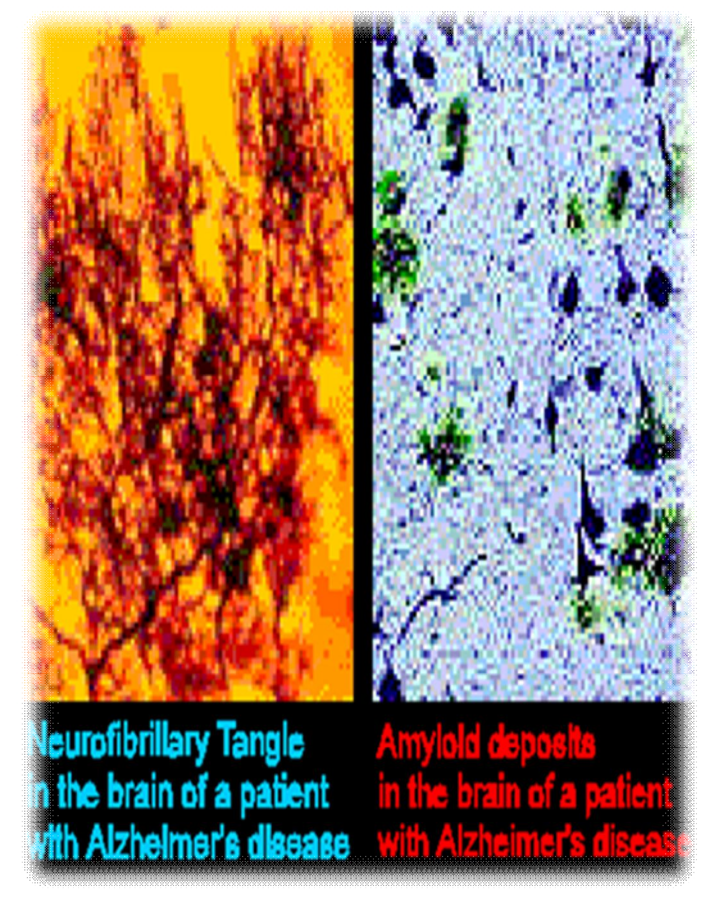
تشمل الإمراضية التشريحية لداء آلزهايمر تشابكات ليفية عصبية NFTs، لويحات شيخية SPs على مستوى الفحص المجهري، وكذلك ضمور قشري دماغي يكتنف بشكل مسيطر باحات الترابط وخاصة الوجه الأنسي للفص الصدغي[14] . لقد تم وصف NFTs و SPs من قبل Alois Alzheimer في تقريره الأصلي عن المرض عام 1907[16،15] وهما مقبولان الآن عموماً كسمة مميزة للمرض.

على الرغم من أن NFTs و SPs مميزان لداء آلزهايمر فإنهما غير واصمين حيث توجد الــ NFTs في العديد من الاضطرابات العصبية التنكسية الأخرى بما فيها الشلل المترقي فوق

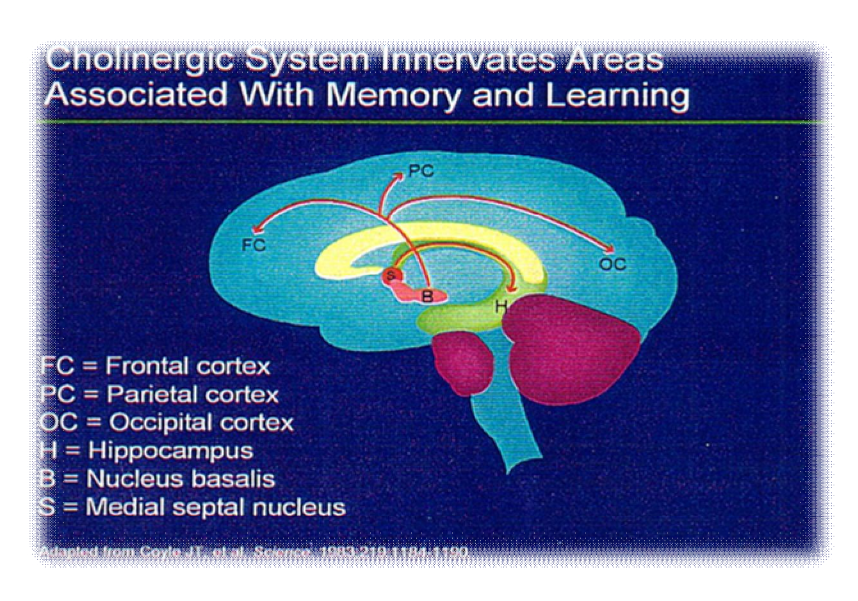




النوى وخرف ارتجاج الدماغ. وقد توجد الــ SPs أحياناً عند كبار السن بشكل طبيعي. لذلك، فإن مجرد وجود هاتين الآفتين ليس كافياً لتشخيص داء آلزهايمر ولكن وجــود هــذه الآفــات بأعداد كافية وبتوزع طوبغرافي مميز لتلبية المعايير النــسيجية المرضــية هــو مــا يوجــه التشخيص نحو داء آلزهايمر.

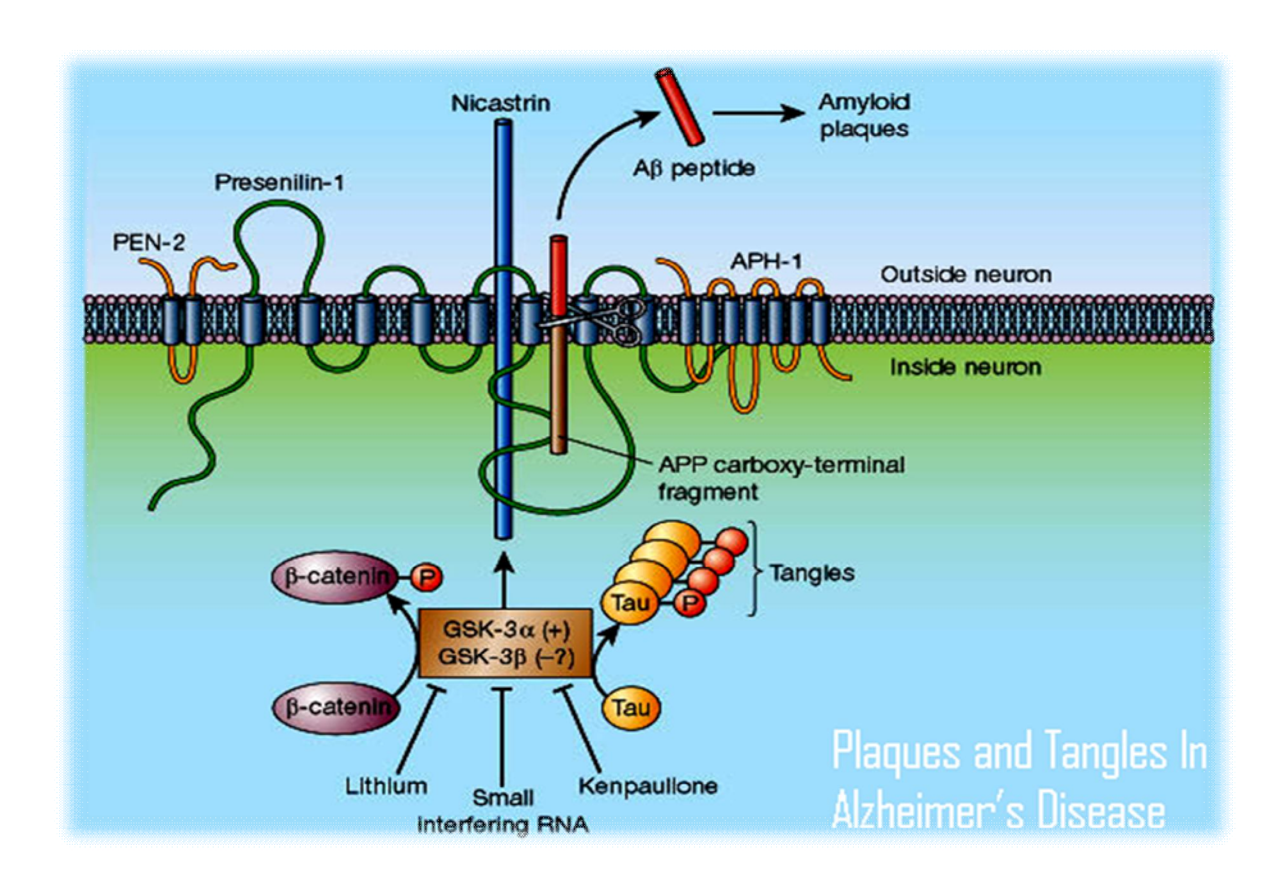


يعتقد بعض الباحثين أن الــ NFTs عندما توجد بكثافات منخفضة فــي الحصين فإنها تــشكل جــزءاً مــن عملية التقدم في السن الطبيعية. مع ذلك، و وفقاً لــ Braak و زملائــه فإن المراحل النسيجية الباكرة لــداء آلزهايمر تتــصف بوجــود كثافــة منخفضة للــ NFTs في القــشور داخل الأنفية و حــول الأنفيــة[17]. على العكس من ذلك، هناك إجمــاع على أن وجود مجرد أعداد قليلة من الــ NFTs في القــشرة الدماغيــة الحديثة مع SPs مصاحبة هو مميز لداء آلزهايمر.

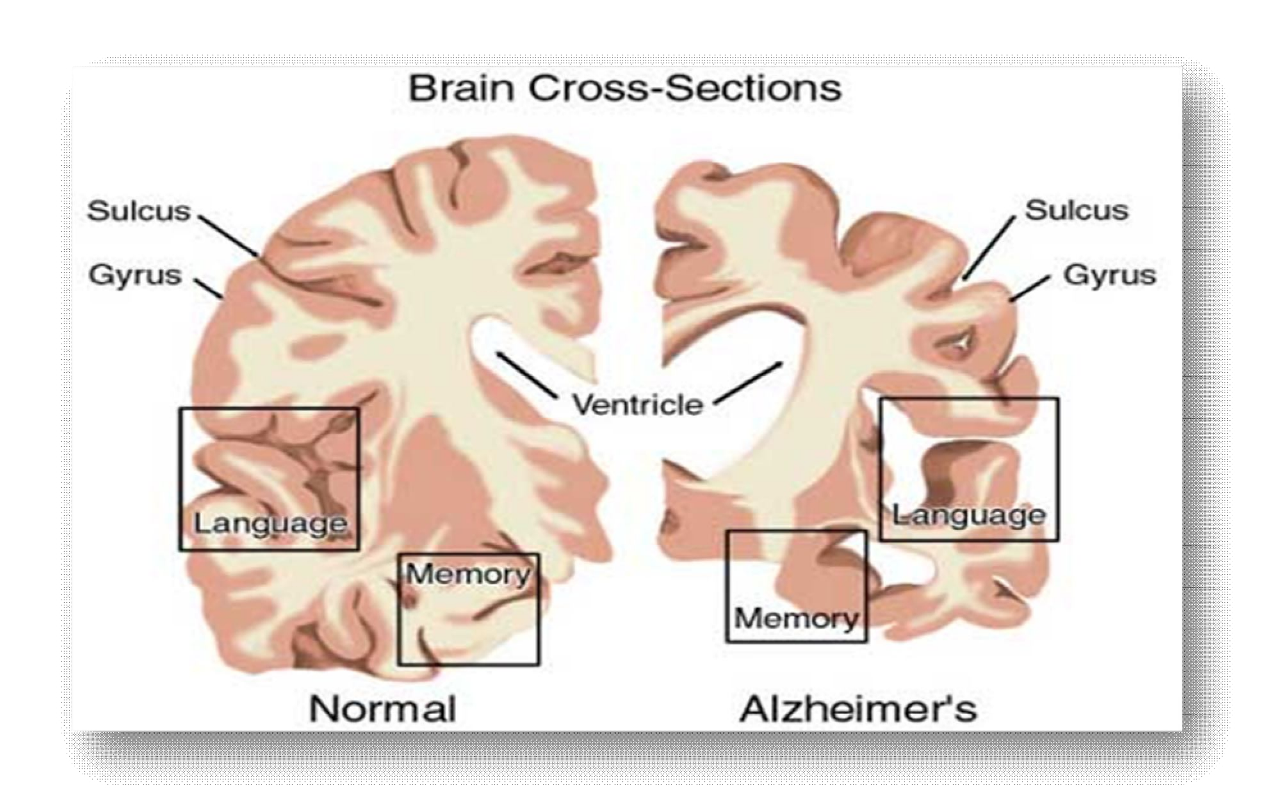


تتوزع الـ NFTs مبدئياً وبأكبر كثافة في الوجه الأنسي وقطب الفص الصدغي حيث تصيب القشرة داخل الأنفية والحصين بشدة بالغة. مع تقدم داء آلزهايمر، تتراكم الـ NFTs في عدة مناطق قشرية أخرى بدءاً بباحات الترابط العالية وأقل تواتراً في الباحات الحسية والحركية الأولية. كذلك تتراكم SPs أيضاً في قشرات الترابط والحصين أولاً. هذا وتملك اللويحات والتشابكات أنماطاً متميزة نسبياً ونموذجية من التوزع الصفيحي في القشرة الدماغية والذي يشير إلى اكتناف مسيطر للاتصالات القشرية القشرية[18].

بالإضافة للـ NFTs و SPs، تم التعرف على تبدلات أخرى عديدة في داء آلزهايمر تشمل[14]:



- التنكس الفجوي الحبيبي لـِ Shimkowicz: يحدث التنكس الفجوي الحبيبي بشكل خاص في الحصين.
- خيوط اللبد العصبي لـِ Braak et al[17]: إن خيوط اللبد العـصبي هـي مجموعـات مـن المحاوير الحثلية متوزعة بشكل منتشر في اللبد العصبي القشري بشكل مـستقل تقريبـاً عـن اللويحات والتشابكات. تشير هذه الآفة إلى تبدلات في اللبد العصبي تتجاوز تلك العائـدة فقـط للـ NFTs و SPs وتعبر عن أذية أكثر اتساعاً لمجموعة الدوائر الكهربائية القشرية من تلك التي تشير إليها اللويحات والتشابكات.
- ضياع عصبي وتنكس مشبكي والتي يعتقد بأنها المسؤولة في النهاية عن التظاهرات المعرفيـة والسلوكية للمرض.



التظاهرات السريرية

تبدأ غالباً تظاهرات داء آلزهايمر بفقدان ذاكرة مخاتل مترقي تضاف إليه مجالات أخرى من الضعف المعرفي على مر عدة سنوات. بعد ذلك قد يحدث لدى المرضى اضطرابات في اللغة (مثال: حبسة تسمية) وضعف في مهارات الحيز البصري والوظائف التنفيذية.



لقد عمل كل من المعهد الوطنى للصحة NIH – جمعية داء آلزهايمر، الدليل التشخيصي والإحصائي للأمراض العقلية– المراجعة الرابعة DSM-IV، والاتحاد من أجل تأسيس سجل آلزهايمر CERAD على إيجاد خطوط إرشادية سريرية عديدة لتشخيص داء آلزهايمر(19). تتطلب معايير الـ NIH لتشخيص داء آلزهايمر وجود فقد ذاكرة مترقٍ ببطء ذو بدء مخاتل عند مريض واع كلياً (لا يمكن تشخيص داء آلزهايمر عند مريض متغيب الوعي أو في حالة هذيان). يجب أيضاً استبعاد الحالات الاستقلابية السمية والتنشوءات الدماغية كسبب محتمل لخرف المريض.

يقوم التركيز الأساسي لهذه الإرشادات التشخيصية على التحقق من وجود فقد ذاكرة بدئي مترقٍ ببطء يترافق بنقص في مجالات معرفية إضافية أخرى وبعد نفي الأسباب المحتملة الأخرى للخرف (مرض دماغي وعائي، نقص الكوبالامين، الزهري، مرض في الغدة الدرقية ...إلخ) عبر مشاركة من الفحوص السريرية واختبارات ملحقة شعاعية ومخبرية. يعتقد بالإثبات النسيجي المرضي أن هذه الخطوط الإرشادية دقيقة بنسبة 90–95% عندما تتبع بدقة وهي مهمة ليس فقط في التدبير الروتيني وإنما أيضاً من أجل انتقاء المرضى وإدراجهم في التجارب العلاجية.

بالاضافة لما ذكر هناك تظاهرات أقل شيوعاً بكثير إلا أنها مثبتة بالخزعة أو بتشريح الجثة: متلازمة الفص الجداري الأيمن[20]، حبسة مترقية، خزل سفلي تشنجي[22،21]، وضعف في المهارات البصرية الفراغية الذي يصنف تحت الشكل البصري لداء آلزهايمر.

نتيجة لما سبق فإن البينة الأبكر على وجود داء آلزهايمر هي بدء فقدان ذاكرة مخاتل مزمن مترقٍ ببطء على مدى عدة سنوات، قد يكون ذلك مصحوباً بتبدلات سلوكية مترقية ببطء. هذا

ويملك عادة مرضى داء آلزهايمر الخفيف الشدة اخــتلالات وظيفيــة تنفيذيــة، لغويــة، و/أو بصرية فراغية. أما في التظاهرات اللانموذجية فقد تكون الاختلالات الوظيفية فــي مجــالات معرفية عدا الذاكرة أكثر وضوحاً. قد يتطور عند بعض المرضــى فــي المراحــل اللاحقــة اضطرابات وظيفية خارج هرمية.

يجب أن يتضمن فحص الحالة العقلية البدئي تقييماً للانتبــاه والتركيــز، الــذاكرتين القريبــة والبعيدة، اللغة، الأداء، الوظيفة التنفيذية، والوظيفة البصرية الفراغية. تكون الفحوص القياسية المختصرة كفحص الحالة العقلية المــصغر mini mental status exam (MMS)[23] أقــل حساسية ونوعية من الاستجوابات الأطول والمفصلة خصيصاً للأفراد المرضى (انظر اختبــار الدقائق السبع في القسم العملي). ومع ذلك، لفحوص النخل دور هام كقيمة قاعدية.

يجب إجراء فحص عصبي كامل للبحث عن علامات لأمراض أخرى يمكن أن تسبب خرفــاً كداء بركنسون أو سوابق سكتات متعددة.

المراحل السريرية للخرف : Global Deterioration Scale (GDS)[24]		
المرحلة	التصنيف	الوصف
الأولى	طبيعي	– لا تغيرات في الوظائف الذهنية
الثانية	نساوة	– غالباً هي مكون عادي لمرحلة التقدم في العمر – لا تؤثر سلباً على العمل أو الحياة الاجتماعية
الثالثة	تخليط باكر	– حبسات و صعوبة في التذكر يؤدي لظهور القلق عند المريض – التراجع في الوظيفة المعرفية يؤثر سلباً على العمل أو الحياة الاجتماعية
الرابعة	تخليط متأخر (بداية داء آلزهايمر)	– تراجع في الذاكرة القريبة و انسحاب من المهمات الصعبة و عدم ممارسة الهوايات – عدم إمكانية إدارة الشؤون المالية و الواجبات المنزلية
الخامسة	بداية التخريف (داء آلزهايمر متوسط)	– عدم توجه زماني و بدء التراجع في الذاكرة البعيدة – المريض بحاجة للمساعدة من المحيط
السادسة	تخريف معتدل (داء آلزهايمر شديد)	– صعوبة في التعامل مع المحيط و تفاصيل الحياة اليومية و تراجع شديد في الذاكرة حتى البعيدة منها – المريض بحاجة للمساعدة في النشاطات اليومية
السابعة	تخريف تام	– عدم القدرة على التكلم، المشي، تناول الطعام – الوعي قد يتراجع حتى الوصول إلى حالة السبات

التشخيص[25]

✓ إن التشخيص بالدرجة الأولى سريري ويعتمد على:

- استجواب المريض
- استجواب المرافق
- فحص الحالة العقلية المختصر[23]

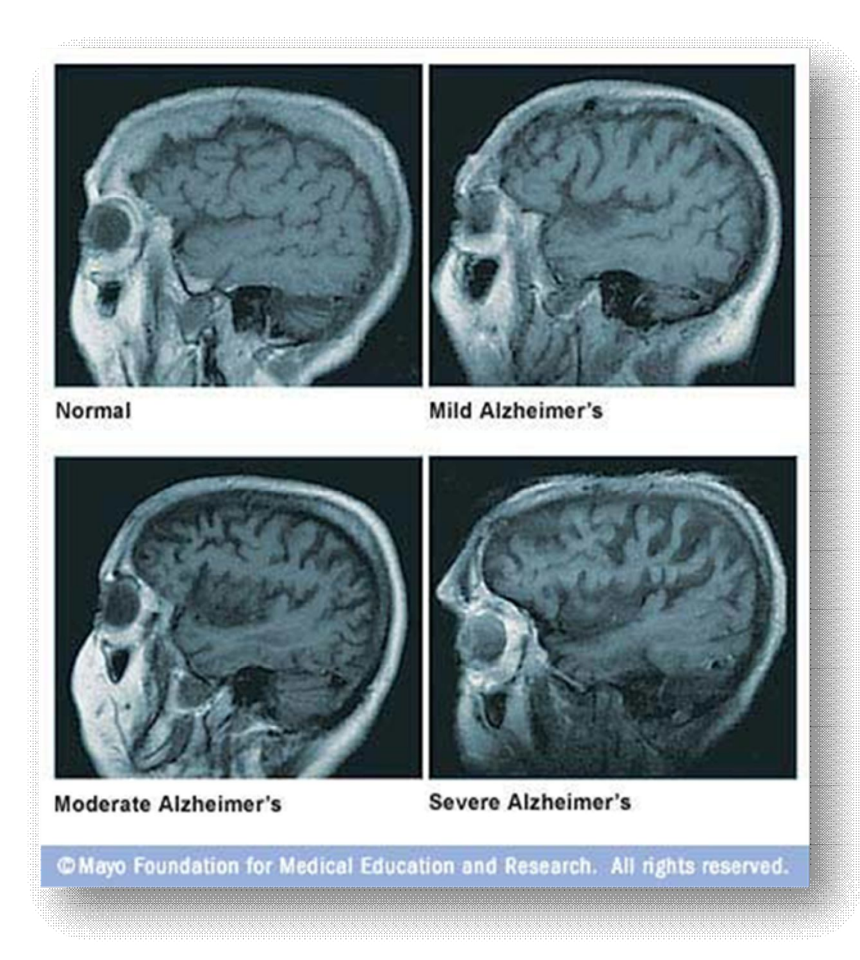
✓ إن استخدام الوسائل الاستقصائية يهدف غالباً إلى نفي الأسباب الأخرى للخرف

- يمكن إجراء دراسات مخبرية لاستبعاد الحالات الأخرى التي قد تسبب ضعفاً معرفياً.
- تشمل التوصيات الحالية للأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب قياس مستوى الكوبالامين (الفيتامين B-12) وفحص مسح للوظيفة الدرقية بينما تترك الاستقصاءات الإضافية لرأي الطبيب كي يتم تفصيلها وفقاً للحاجات الخاصة بكل مريض.
- تشمل الفحوص المخبرية ما يلي:

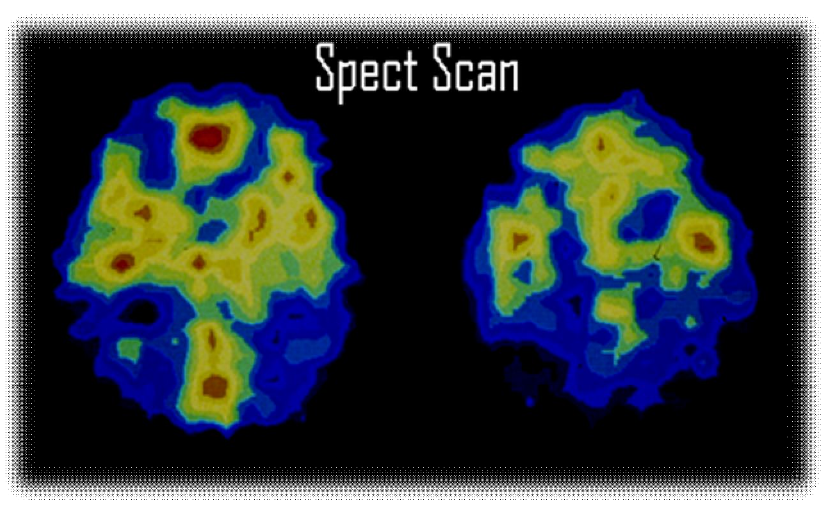
- تعداد خلايا الدم ومستويات الكوبالامين: تتطلب اضطرابات هذه القياسات إجراءات تشخيصية إضافية لاستبعاد أمراض الدم.
- تحري مستويات أنزيمات الكبد: تتطلب اضطرابات هذه القياسات إجراءات تشخيصية إضافية لاستبعاد أمراض الكبد.
- تحليل مستويات الهرمون المحرض للدرق TSH: تتطلب اضطرابات هذا القياس إجراءات تشخيصية إضافية لاستبعاد أمراض الدرق.
- اختبار كاشف البلاسما السريع rapid plasma reagent (RPR): تتطلب اضطرابات هذا القياس إجراءات تشخيصية إضافية لاستبعاد الزهري.

تضم الاستقصاءات الأخرى:

• MRI أو CT للدماغ: لا يكون المرنان أو التصوير المقطعي المحوسب مشخصين للداء آلزهايمر ولكن يمكن أن يظهرا ضموراً قشرياً و/أو دماغياً منتشراً.

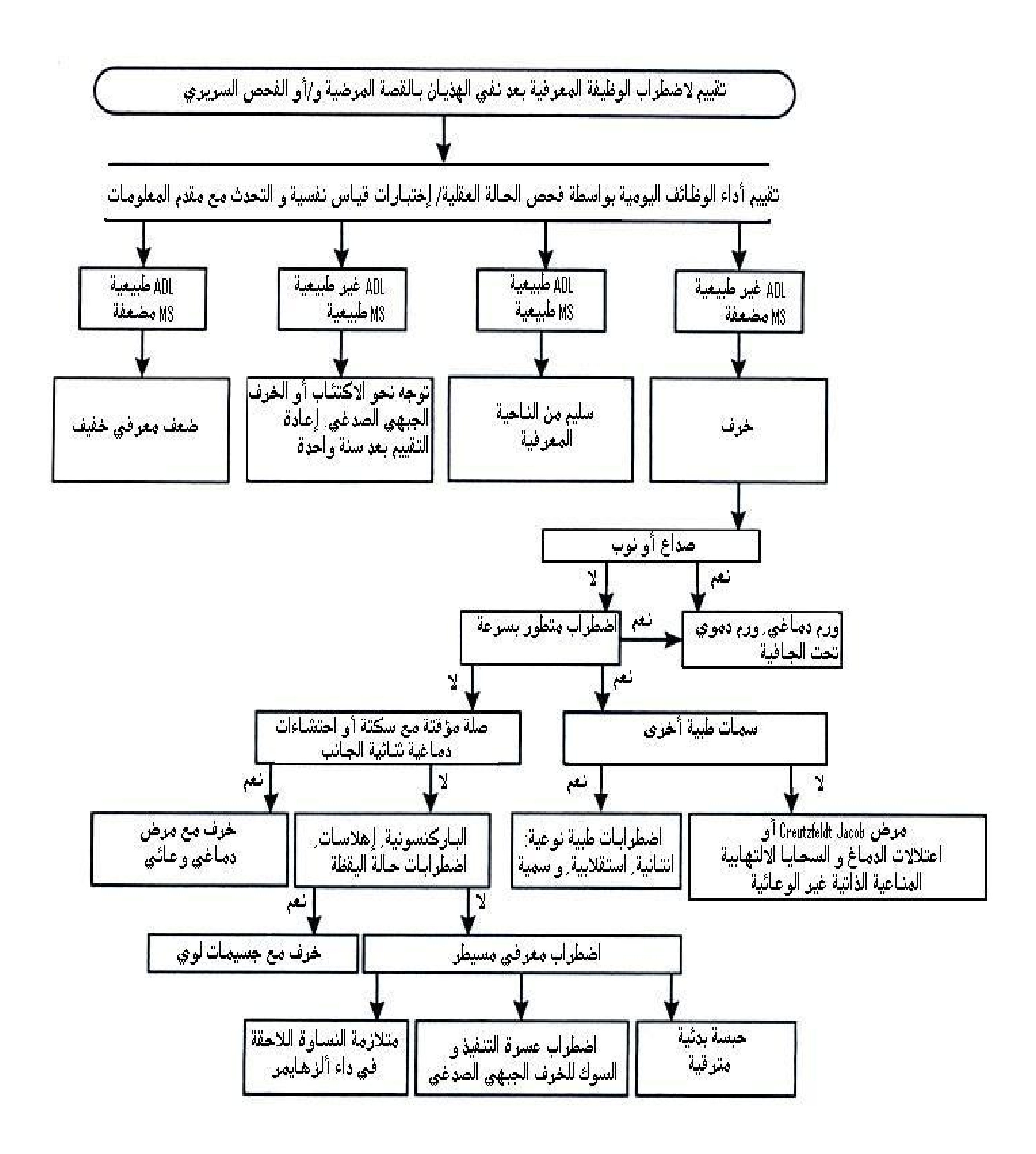


في الدراسات البحثية السريرية، يعتبر ضمور الحصين (بنية مهمة في تواسط عمليات الذاكرة) المثبت على صور المرنان السهمية علامة حيوية قيمة على الإمراضية العصبية لداء آلزهايمر[27،26]. مع ذلك، لا يستعمل قياس حجم الحصين في العناية السريرية الروتينية من أجل تشخيص داء آلزهايمر.



تشير توصيات الأكاديمية الأميريكية لطب الأعصاب لكون التصوير العصبي للبنى بالمرنان أو بالـ CT مناسباً لاكتشاف الآفات الأخرى التي قد ينتج عنها ضعف معرفي (سكتة، مرض أوعية صغيرة، ورم، ...الخ).

- مسح الـــ SPECT (single photon emission computerized tomography) أو الـــ PET (positron emission tomography) : لا يكون مسح الـــ SPECT أو PET محبذاً كإجراء تشخيصي روتيني عند المرضى ذوي التظاهرات النمطية لداء آلزهايمر لكن قد تكون هذه الوسائل مفيدة في الحالات اللانموذجية أو عندما يكون أحد أشكال الخرف الجبهي الصدغي أكثر احتمالاً كتشخيص.



مقاربة هرمية لتشخيص داء آلزهايمر

- تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: يكون قيّماً عندما يكون مرض Creutzfeldt-Jakob أو مرض آخر متعلق بالبريونات تشخيصاً محتملاً. قد يفيد الـ EEG أيضاً في الخرف الكاذب (يكون الـ EEG طبيعي عند مريض يبدو خرفاً بشدة). كذلك يفيد

في بعض النوب الصرعية المتعددة التي تتظاهر كخرف والتي لم يسبق أن شوهدت أثناء حدوثها من قبل أي مراقب.

- البزل القطني لقياس tau السائل الدماغي الشوكي والنشواني: غالباً ما يكون الـ tau والـ tau المفسفر مرتفعين في داء آلزهايمر وعادة يكون النشواني منخفضاً[28] (السبب غير معروف ولكن ربما أن النشواني يترسب في الدماغ عوضاً عن السائل الدماغي الشوكي). يمكن تحقيق حساسية ونوعية قد تصل إلى 90% بقياس كل من البروتينين. قد يصبح هذا البزل جزءاً هاماً من الإجراءات التشخيصية عندما يتم تطوير معالجات فعالة تبطئ معدل تقدم المرض وحتى ذلك الحين فإن القياس الروتيني للـ tau والنشواني في السائل الدماغي الشوكي ليس موصىً به إلا في حال الأبحاث. يضاف لما ذكر بزل قطني لحالات مختارة من أجل استبعاد حالات أخرى كاستسقاء الرأس سوي الضغط، الزهري العصبي، داء البورليات العصبي، وداء المستخفيات.
- التنميط الجيني لـ alleles صميم البروتين الشحمي E: إن هذا الاختبار هو أداة بحثية مساعدة في تحديد خطر الإصابة بداء آلزهايمر في التعدادات السكانية ولكنه ذو قيمة محدودة في وضع تشخيص سريري وتطوير خطة تدبير عند المرضى الأفراد.
- الاختبار الجيني لطفرات الـ APP والـ presenilin: إن اختباراً كهذا يعتبر مناسباً في حالات البدء الباكر وذلك بعد الحصول على الاستشارات الملائمة.

التشخيص التفريقى

جميع حالات الخرف و/أو المؤدية للخرف:

الهذيان	الإفرنجي العصبي
الخرف الوعائي	أمراض البريونات
خرف الإحتشاءات المتعددة	أمراض الدرق
خرف الفصين الجبهي و الصدغي	داء ويلسون
داء بركنسون	استسقاء الرأس إسوي الضغط
الخرف المترافق بجسيمات لوي	داء هنتينغتون
الشلل المترقي فوق النوى	أورام الدماغ
داء لايم	عته الإيدز
إلخ . .	



التدابير العلاجية المتبعة

المعالجة العرضية هي الطريقة الأكثر انتشاراً كمقاربة علاجية بالاعتماد على المداخلات السلوكية و الأدوية المؤثرة نفسياً

سوف تتضمن المقاربات العلاجية لداء آلزهايمر يوماً مـا بالإضـافة للعلاجـات العرضـية علاجات معدلة للمرض تؤخر بدء المرض و/أو تبطئ معدل تقدمه. حتى الآن إن ما يتـوافر هو العلاجات العرضية فقط.

تعتمد جميع الأدوية المتوفرة لعلاج داء آلزهايمر على تعديل النواقل العصبية (الأستيل كولين أو الغلوتامات)، بينما الأدوية المعدلة للمرض ما تزال في طور التجريب ولم يـتم المـصادقة على أي منها في الولايات المتحدة من قبل الـ FDA.

تتضمن المعالجة الطبية القياسية لداء آلزهايمر مثبطات الكولين اسـتراز choline esterase inhibitors (ChEIs) ومضادات N- ميتيل D- أسبارتات (NMDA) الجزئية[30،29].

تستعمل بعض الأدوية النفسية التأثير (مضادات الاكتئـاب، مـضادات الـذهان و مـضادات الصرع) غالباً لمعالجة الأعراض الثانوية المرافقة لمـرض آلزهـايمر كالاكتئـاب، الهيـاج واضطرابات النوم. لقد قامت عدة دراسات باختبار نجاعة هذه الأدوية وقـد أثبتـت معظمهـا فعالية لكن محدودة.

تلعب مضادات الاكتئاب دوراً هاماً في علاج اضطرابات المزاج عند مرضى آلزهايمر حيـث يلاحظ الاكتئاب في أكثر من 30% من المرضى وكثيراً ما يبدأ الاكتئاب قبل أن يـشخص داء آلزهايمر سريرياً ، لذلك قد يحسن تلطيف هذه الحالة الإمراضية المرافقـة الأداء المعرفـي و اللامعرفي[37،36].

يمكن لمعدلات المزاج الأخرى كـالـ valproic acid أن تكـون مـساعدة فـي معالجـة السلوكيات المخلة بالنظام أو نوبات الغضب، التي قد توجد عند مرضـى داء آلزهـايمر فـي المراحل المتوسطة والمتقدمة[31].

يمكن لمجموعة متعددة من التداخلات السلوكية والدوائية أن تخفف مؤقتاً من التظاهرات السريرية لداء آلزهايمر كالقلق، الهياج، الاكتئاب، والسلوك الذهاني. إن فعالية مداخلات كهذه غالباً ما تكون متواضعة ومؤقتة كما أنها لا تمنع التدهور النهائي لحالة المرضى.

ليس هناك من دواء أو جرعة لأدوية محددة تم قبولها بالإجماع من أجل هذا الطيف الواسع للتظاهرات السريرية. في الوقت الحاضر، لم تصادق إدارة الغذاء والدواء الأميركية على أي دواء مؤثر نفسياً لعلاج داء آلزهايمر لكنها قررت في العام 2005 أن تحذر فيما يخص استخدام مضادات الذهان اللانموذجية في علاج الأعراض الثانوية لمرض آلزهايمر كالهياج بعدما بينت الدراسات المقارنة أن لدى المرضى الموضوعين على مضادات الذهان اللانموذجية خطراً أعلى للموت أو للسكتة مقارنة بأولئك الموضوعين على دواء غفل[46]. على العكس من ذلك لم تضف الـ FDA (حتى آب 2008) تحذيراً يخص مضادات الذهان الأقدم كالهالوبيريدول. علاوة على ذلك، يعتقد بعض السريريين أن هذه الأدوية الأقدم هي أنجع وأكثر سلامة من مضادات الذهان اللانموذجية. إن هذه الأدوية التي يفضلها الأطباء الممارسون هي الـ risperidone، الـ olanzapine، والـ quetiapine. ينصح الأطباء الذين يصفون هذه الأدوية بإعلام المرضى والقائمين على الرعاية بالأخطار المحتملة الحدوث شريطة أن يشيروا إلى أن هذه الأدوية قد تبقى الخيار الأمثل في حالاتهم. إن التوصيات العامة هي استخدام هذه الأدوية بأقل تواتر ممكن وبأخفض جرعة ممكنة لتقليص الآثار الجانبية قدر الإمكان خاصة عند المرضى الضعيفين والطاعنين في السن[46].

هذا وقد برز قلق خاص حول احتمال تفاقم التظاهرات الحركية للخرف مع جسيمات لوي dementia with lewy bodies (DLB) باستخدام الأدوية المستهلكة للدوبامين لأن المرضى بـ DLB قد يكونوا مفرطي الحساسية تجاه هذه الأدوية[46].

إضافة لما سبق تشير نتائج عدة دراسات إلى أن مضادات الاختلاج (valproic acid, gabapentin) قد يكون لها دور في علاج المشاكل السلوكية لدى مرضى داء آلزهايمر[31].

مقاربات أخرى للمرض

اقترح تقرير واحد في عام 1997 (سانو وزملاؤه) أن الفيتامين E بجرعـات عاليـة (2000 وحدة من ألفا توكوفيرول في اليوم) قد تنقص خطر الوفاة أو معدل التحول إلى خرف شـديد. تنتج هذه الفائدة افتراضياً عن التأثيرات المضادة للأكسدة التي يتميز بها الفيتامين E. بـالرغم من ذلك، اقترحت دراسات لاحقة أن إضافات الفيتامين E قد تزيد من خطـر الآثـار القلبيـة الوعائية السلبية على أرض الواقع. لذلك، لا ينصح باستخدام الفيتامين E حاليـاً وقـد تخلـى معظم الأطباء عن إعطائه.

بينت عدة دراسات أن التهاباً شديداً يحدث في أدمغة مرضى داء آلزهـايمر. كـذلك أظهـرت دراسات وبائية أخرى أن بعض المرضى الموضوعيين بشكل مـزمن علـى عـلاج مـضاد للالتهاب هم أقل عرضة للإصابة بداء آلزهايمر. مع ذلك، لـم تثبـت أي تجربـة سـريرية عشوائية لفترة تزيد عن 6 أشهر أي نجاعة للأدوية المضادة للالتهاب في إبطاء معدل تقدم داء آلزهايمر.

لا توجد بيانات تظهر أن النساء المصابات بداء آلزهايمر واللـواتي وضـعن علـى معالجـة استروجينية (ET) لديهن أعراض أقل أو تطور للمرض أبطأ من النسوة المعالجـات بـدواء غفل. أكثر من ذلك، أظهرت تجربة سريرية عشوائية على الإستروجين عند نـسوة سـليمات معرفياً بعمر 65 عاماً فما فوق لديهن أقارب من الدرجة الأولى مصابين بآلزهـايمر أن الـ ET قد يزيد فعلاً من خطر السكتة والخرف. ليس معلوماً فيما إذا كـان الـ ET يمكـن أن ينقص الخطر فيما لو بُدء به قبل عمر الـ 65 عاماً بفترة طويلة نسبياً.

إن المستويات المفرطة من الجذور الحرة free radicals في الدماغ تملـك سـمية عـصبية هامة. مع ذلك، لم تثبت أي دراسة نجاعة كانسات الجذور الحرة في علاج الأعراض المعرفية لداء آلزهايمر.

في السنوات العشرة الأخيرة، تم إجراء عدد وافر من الدراسات التي ما يـزال العديـد منهـا مستمراً لاختبار العلاجات التي تستهدف إنقاص شدف النشواني السامة في الـدماغ. لقـد تـم

تجريب طيف واسع من المقاربات التي اشتملت على التلقيح بأنواع النشواني[32]، إعطاء مضادات الأجسام المضادة للنشواني وحيدة النسيلة، إعطاء الغلوبين المناعي الوريدي الذي قد يحوي مضادات أجسام رابطة للنشواني، عوامل نوعية خافضة للنشواني ، عوامل خالبة لمنع بلمرة النشواني، تحويلة دماغية لتحسين إزالة النشواني، ومثبطات الـ beta-secretase لمنع توليد شدفة النشواني A-beta، كل ذلك من بين أشياء أخرى. حتى الآن، لم تبين الدراسات في المرحلة III لهذه المقاربات أي مشاركة مقبولة من حيث النجاعة والآثار الجانبية.

ما تزال الدراسات قائمة على العوامل التي قد تمنع أو تعكس الفسفرة المفرطة لـ tau وبالتالي تخفف من تشكيل التشابكات الليفية العصبية.

تبدأ التغيرات الدماغية المصاحبة لداء آلزهايمر على الأرجح عقوداً من الزمن قبل ظهور الخرف سريرياً[33]. لذلك يعتقد الكثير من الباحثين أن العلاجات المعدلة للمرض سوف تكون أكثر فاعلية بكثير فيما لو بدء بها في المرحلة قبل العرضية للمرض.

من المقاربات الأخرى التي تذكر في الأدب الطبي والتي ما تزال أيضاً قيد الدراسة نذكر مثبطات الـ MAO-B (selegiline)، clioquinoline، الستاتينات، الأنسولين، والـ gingko biloba.

- التداخلات السلوكية

للتداخلات السلوكية المتبعة طيف واسع يتراوح من المقاربات التي تركز على المريض إلى المقاربات التي تهدف إلى تدريب القائم على الرعاية على المساعدة فيما يخص التظاهرات السلوكية والمعرفية للمرض. تشارك هذه المداخلات غالباً مع المداخلات الدوائية والتي تستعمل على نطاق أوسع كحالات القلق ومضادات الهياج للقلق، مضادات الذهان للسلوك الشاذ و/أو المخلّ اجتماعياً، ومضادات الاكتئاب أو مثبتات المزاج لاضطرابات المزاج والتظاهرات النوعية (نوب من الغضب أو الثورات).

لا وجود لاعتبارات غذائية خاصة بمرض آلزهايمر.

إن العديد من الأفراد طبيعي القدرات المعرفية أو ذوي القدرات المعرفية المضعفة قليلاً قلقون حول إمكانية أن يتطور لديهم داء آلزهايمر. يعتقد العديد من الخبراء أن النشاطات المحفزة ذهنياً (كحل الكلمات المتاقطعة والألغاز) قد تنقص من خطر الإصابة بداء آلزهايمر عند هؤلاء الأفراد. بالرغم من ذلك فإنه ليس من المعلوم فيما إذا كان للعمل على حل الكلمات المتقاطعة والألعاب المشابهة عند المرضى المصابين فعلاً بداء آلزهايمر تأثير يمكن أن يبطئ من معدل تطور/تقدم المرض. إن التجارب السريرية في طريقها لتحدد تأثير هذه النشاطات المعرفية على سير مرض آلزهايمر. على أي حال، يجب أن تبقى هذه النشاطات الذهنية ضمن مستوى معقول من الصعوبة بالنسبة لهؤلاء المرضى ومن المفضل أن تكون تفاعلية وأن تكون مصممة بحيث تسمح للمرضى بالتعرف على الأخطاء وتصحيحها. إن من أكثر الأمور أهمية أن توصف هذه النشاطات بطريقة لا تسبب إحباطاً مفرطاً وأن تحفز المريض بالشكل الأمثل على الانخراط فيها بشكل متكرر. لسوء الحظ، ليس هناك الكثير من القياسات والاختبارات الجازمة من أجل توثيق مصداقية هذه الوسيلة العلاجية.

حاول بعض الباحثين إجراء أنواع مختلفة من إعادة التدريب الذهنية والتي تسمى أيضاً بإعادة التأهيل المعرفي. لاتزال نتائج هذه المقاربة متضاربة ولا بد من القيام بدراسات تجريبية إضافية لتحديد فيما إذا كانت هذه المقاربات مفيدة في داء آلزهايمر.

قد يكون للنشاط البدني الروتيني والتمارين تأثيراً على تطور مرض آلزهايمر. فقد تم ربط التمارين الرياضية مع بعض التحسن في الوظيفة المعرفية عند مرضى الخرف[34] كما تم ربط النشاط البدني في منتصف العمر مع تناقص خطر حدوث داء آلزهايمر في الأعمار المتقدمة[35].

- التدبير الجراحي

من المقاربات الجراحية التي طرحت للتعامل مع داء آلزهايمر نذكر المجازة البطينية البريتوانية، نقل ثربي إلى الدماغ، التنبيض الكهربائي بإدخال إلكترودات إلى مناطق الذاكرة (أعطت نتائج واعدة). لكن حتى الآن لا وجود لعلاجات جراحية مقبولة لداء آلزهايمر. قد

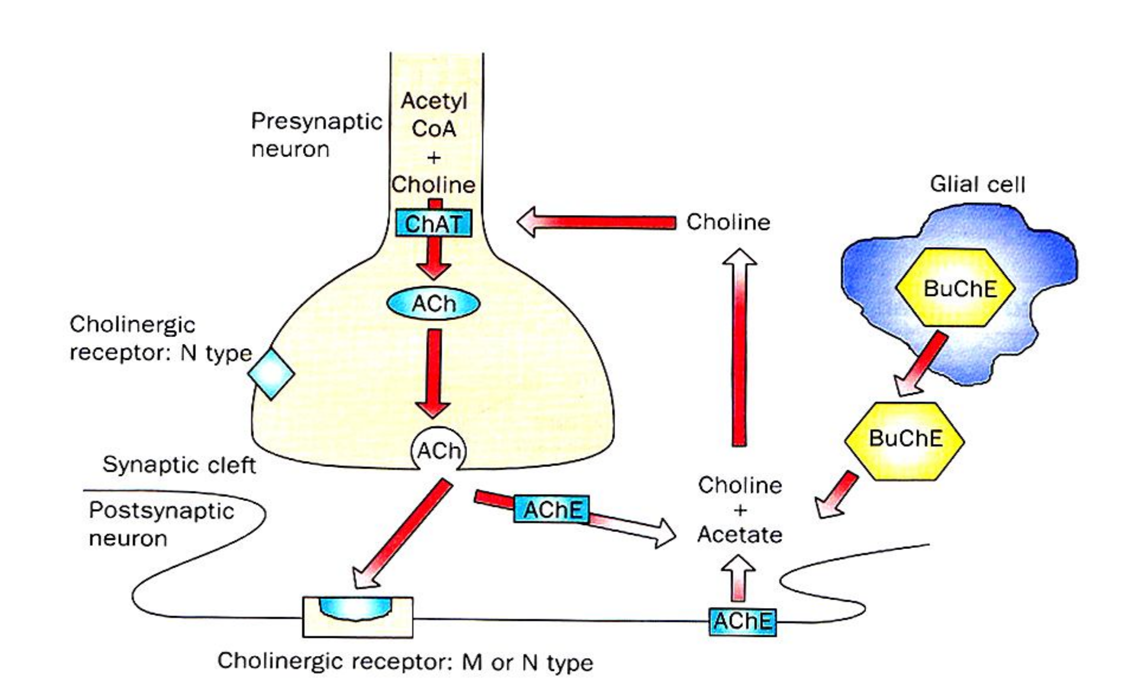
تتضمن هذه العلاجات الجراحية مستقبلاً استخدام أجهزة لتقطيــر عوامــل منميــة عــصبية (كعوامل النمو) للتخفيف من شدة داء آلزهايمر.

هفوات طبية قانونيّة

يكون عادة لدى مرضى الخرف بشكل عام وأولئك المصابين بداء آلزهــايمر بــشكل خــاص تدهور مترقي في السلوك، المعرفة، والقدرة على أداء أنشطة الحياة اليوميّة. إن هذه التغيرات قد تؤدي إلى جعل المرضى يتخذون قرارات نفسية اجتماعيّة غير ملائمة أو ضــارة كــسوء إدارة أموالهم أو ارتكاب أخطاء جدية بحق مسؤولياتهم العائليّة، الاجتماعيّة، والمهنيّــة. لــذلك يجب أن تشتمل النصيحة الطبية على تحذير حول هذه الاحتمالات يوجه لكل مــن المــريض والقائمين على الرعاية (على الأقل لأولئك المسؤولين بشكل مباشر عــن رعايــة المــريض) للتخفيف من خطر التأثيرات القانونيّة الضارة على المرضى أو الآخرين. بالإضافة لما ســبق يجب إيلاء اهتمام خاص بالحاجة إلى صيغة قانونيّة حول أهلية المريض لإدارة شؤونه وحول توكيل تفويض شرعي بممتلكات المريض ومسائله الأخرى وبحيــث تكــون هــذه القــرارات الحساسة مصممة بشكل فردي و مقرونه بنصيحة محامٍ.

- مثبطات الكولين استراز [36-40]

بينت سلسلة ضخمة من الدلائل أن النظام الكولينرجي الذي يعدل طريقة معالجة المعلومات في الحصين والقشرة الحديثة يضعف باكراً خلال سير مرض آلزهايمر و لقد اقترحت هذه الدلائل أن بعضاً من التظاهرات السريرية لداء آلزهايمر تعود لتناقص في التعصيب الكولينرجي للقشرة الدماغية. تمنع مثبطات الأستيل كولين أستيراز acetyl cholinesterase inhibitors (ChEIs) المركزية تقويض الأستيل كولين. تبين أن المرضى اللذين يستعملون ChEIs يتراجعون على المقاييس المعرفية و الوظيفية بشكل أبطأ من المرضى اللذين يستعملون دواءً غفلاً. بالرغم من ذلك و كون المعالجة عرضية فلا يمكن استنتاج أن معدّل التطور الأساسي لداء آلزهايمر قد تأثر.



يجب تجنب الأدوية المضادة الكولينيرجية العاملة مركزياً حيث يتلقى المرضى في حالات ليست نادرة كلاً من ChEIs وعوامل مضادة كولينرجية بحيث ينقض تأثير كل منهما الآخر. يمكن للأدوية ذات التأثيرات المضادة للكولين كالـ diphenhydramine ومضادات الاكتئاب

ثلاثية الحلقة (كالــ amitriptyline والــ nortriptyline) أن تسبب خللاً وظيفيــاً معرفيــاً. لذلك، من الضروري جدولة أدوية المريض بدقة لإنقاص (أو في الحالات المثاليــة اســتبعاد) جرعات جميع الأدوية المضادة للكولين المركزية.

بناءً على ماسبق تكون مثبطات الكولين استراز المركزية هي العمــاد الــرئيس فــي عــلاج المرضى المصابين بداء آلزهايمر كمحاولة للتعويض عن نضوب الأستيل كولين فــي القــشرة الدماغية والحصين. تمت المصادقة على أربعة أدوية ChEIs في الولايات المتحدة مــن قبــل الــ FDA لعلاج AD و قد أدرجت في الجدول التالي:

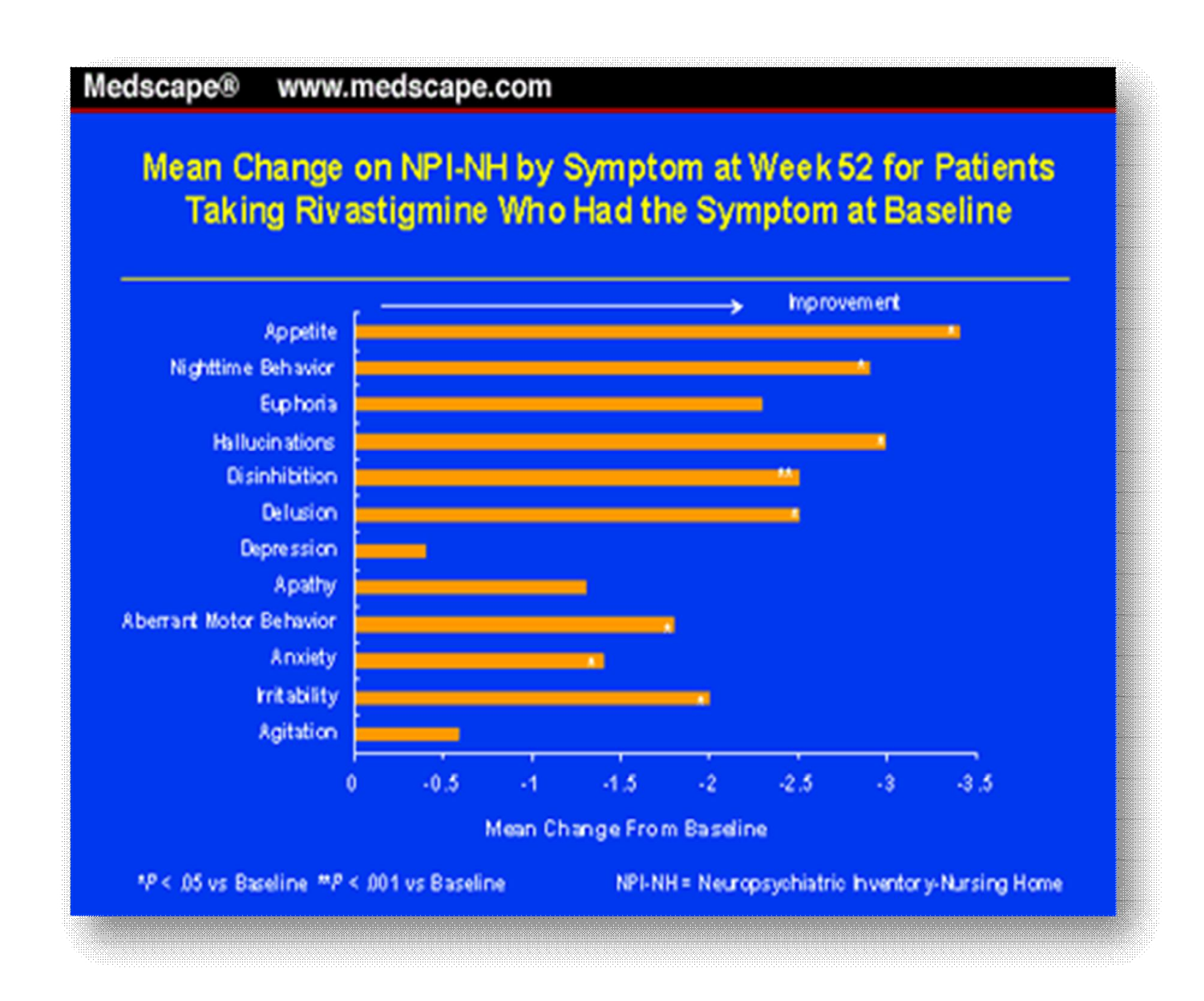
السنة التي طرح فيها الدواء	1993	1996	2000	2001
الدواء	tacrine (Cognex®)	donepezil (Aricept®)	rivastigmine (Exelon®)	galantamine (Reminyl®)
العكوسية	عكوس	عكوس	عكوس كاذب	عكوس
الصنف الدوائي	Acridine	Piper-idine	carbamate	Phenantrene alkaloid
AchE	نعم	نعم	نعم	نعم
BuChE	نعم	بالحد الأدنى	نعم	بالحد الأدنى

- يجب الاستمرار بتناول مثبطات الأستيل كولين استراز مدى الحياة

يتصف الــ tacrine بسمية كبدية محتملة كما أنه يتطلب مراقبة دموية متكررة لذلك نادراً مــا تم وصفه منذ أن أصبحت الأدوية الأخرى متوفرة.

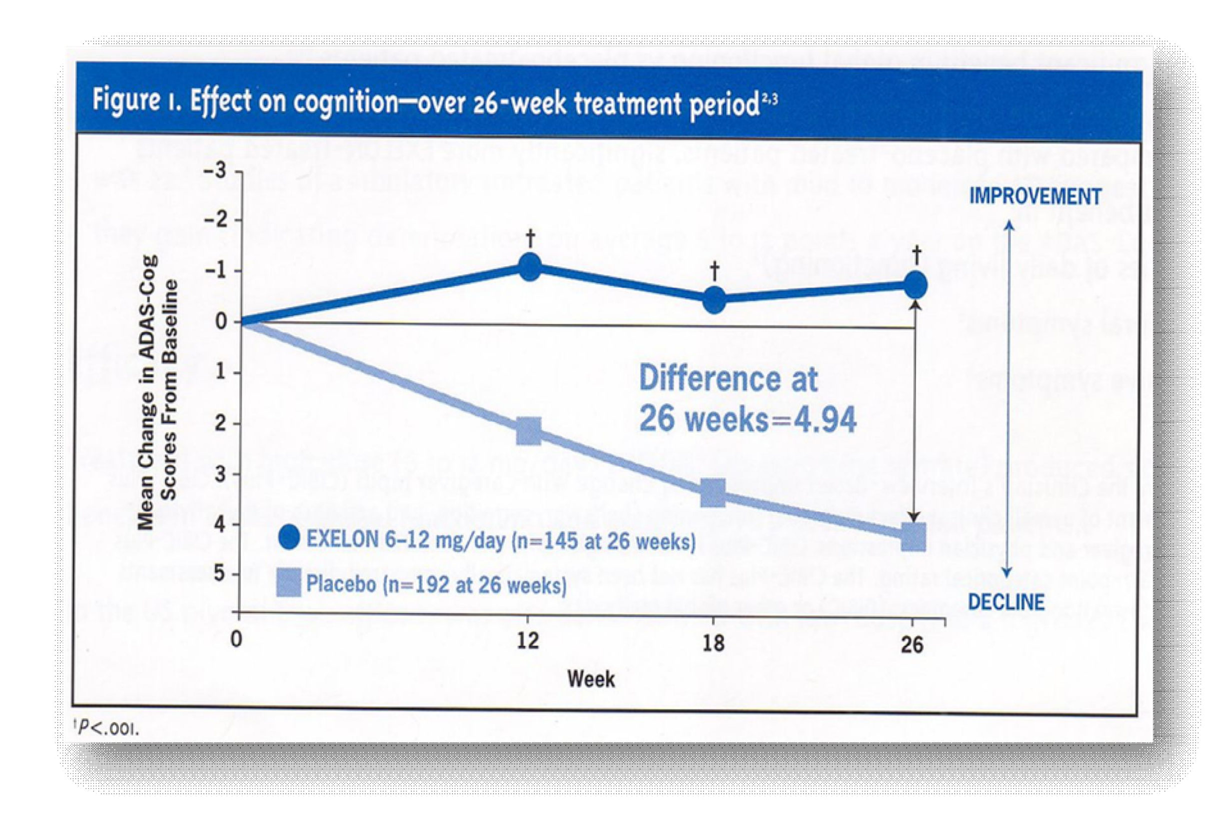
تثبط جميع الأدوية الأربعة الأستيل كولين استراز في مستوى المشابك. يثبط الدوائين الـ tacrine و الـ rivastigmine أيضاً البتيريل كولين استراز butyrylcholin esterase . بالرغم من أن مستويات الـ butyrylcholin esterase قد تزداد في AD فإنه ليس من الواضح فيما إذا كان للـ rivastigmine أو للـ tacrine نجاعة سريرية أكبر من الـ donepezil و الـ galantamine. يتميز الـ galantamine بآلية ثانية مختلفة للعمل كونه أيضاً معدل نيكوتين قبل مشبكي لكن لا توجد بيانات حول كون هذه الآلية الإضافية ذات أهمية سريرية[41].

أظهرت جميع AChEIs فائدة بسيطة مقارنة بالدواء الغفل على قياسات الوظيفة المعرفية ونشاطات الحياة اليومية. بالإضافة لذلك فإن الـ ChEIs قد تخفف أيضاً من التظاهرات اللامعرفية لـ AD كالهياج، التسكع، والسلوك غير الملائم اجتماعياً[42،43].



بشكل عام، تكون فوائد هذه المعالجة العرضية مؤقتة بسبب أن ChEIs لا تعالج السبب المستبطن لتنكس العصبونات الكولينرجية والذي يستمر خلال سير المرض. بالرغم من الاعتقاد الأصلي بأن الـ ChEIs ناجعة فقط في المراحل البدئية والمتوسطة لـ AD (لأن العيب الكولينرجي يزداد شدة لاحقاً وتقل المشابك الكولينرجية السليمة) فقد تبين أنها مفيدة أيضاً في المرض المتقدم. أكثر من ذلك، لقد تبين أن ChIEs تفيد أيضاً عند المرضى المصابين بداء آلزهايمر مع احتشاءات مرافقة[3،9] وعند المرضى المصابين بالخرف مع جسيمات لوي DLB (كثيراً ما يحدث داء آلزهايمر والخرف مع جسيمات لوي عند المريض نفسه. أحياناً يدعى ذلك بنوع جسيمات لوي لداء آلزهايمر Lewy body variant of AD).

تتشارك مثبطات الـ ChEs بنمط موحد من التأثيرات غير المرغوبة أكثرها تواتراً الغثيان، الإقياء، الإسهال، والدوار. إن هذه الآثار متعلقة وبشكل نموذجي بالجرعة ويمكن تخفيفها من خلال الزيادة التدريجية البطيئة حتى الوصول لجرعة الصيانة المرغوبة. وكما تستعمل العقاقير المضادة الموسكارينية لعلاج السلس البولي، فإن ChEIs قد تفاقم (منطقياً) السلس وقد دعم هذه النظرية تقرير موجز وحيد[44].



كشفت تقارير تصف حالات فردية عن تراجع حاد معرفي وسلوكي مصاحب للإيقاف المفاجئ للـ ChEIs ولم يترافق إعادة إعطاء الـ ChEIs في العديد من هذه الحالات بتحسن ملموس. تحوي هذه التقارير إرشادات متعلقة بالممارسة المثلى عند تبديل أحد الـ ChEIs بآخر عند مريض ما. قد تشمل أسباب التبديل تأثيرات جانبية غير مرغوبة أو نقص في النجاعة الحاصلة. مع ذلك، لا وجود لبيانات منشورة تساعد الأطباء في معرفة متى يكون التبديل لـ ChEI آخر مفيداً. هذا ويجب عدم التقيد بالممارسة الشائعة المتعلقة بتخفيف دواء مؤثر على الجملة العصبية المركزية تدريجياً قبل البدء بإعطاء دواء جديد بالنسبة لزمرة الـ ChEIs. مثال: المريض الذي يتعاطى 10 ملغ donepezil يجب أن يباشر في اليوم التالي بالـ galantamine بجرعة 8 ملغ/ اليوم كحد أدنى ومن الممكن أن تكون 16 ملغ/اليوم.

حالياً لا وجود لدليل يدعم استخدام أكثر من دواء مثبط للـ ChE في الوقت نفسه.

تشمل الأدوية المتوافرة تجارياً لعلاج داء آلزهايمر من هذه المجموعة ما يلي:

- ❖ (Aricept®) donepezil

هو مثبط للـ AChEI مركزي ولكنه ليس مثبط للـ BuChE.

المقدار الدوائي: 5 ملغ /الفم لمدة 3-4 أسابيع ثم 10 ملغ /الفم /اليوم.

التداخلات الدوائية: تزيد تأثيرات مثبطات الـ ChE، الـ succinylcholine أو الشادات الكولينرجيّة. قد تزيد من مستويات الـ fluvoxamine .

موانع الاستعمال: فرط الحساسيّة للمركب، متلازمة العقدة الجيبيّة المريضة وشذوذات التوصيل فوق البطينية الأخرى، القرحة الهضميّة، وانسداد التدفق المثاني. يجب أيضاً أخذ الحذر عند مرضى النوب الصرعية أو الربو.

- ❖ (Exelon®) rivastigmine

مثبط مركزي للـ AchE وللـ BuchE. بينما آلية التأثير الدقيقة غير معروفة، فإنه يثبط بشكل تنافسي وعكوس الكولين استراز الأمر الذي قد يزيد بدوره من تراكيز الأستيل كولين المتوافرة للنقل المشبكي في الجملة العصبية المركزية فيحسن بذلك من الوظيفة الكولينرجية.

قد يتناقص التأثير مع تقدم سير المرض و بقاء عدد أقل من العصبونات الفعالة وظيفيّاً. يتوافر هذا الدواء بشكلين صيدلانيين:

- شكل فموي (كبسولات أو محلول):

المقدار الدوائي: 1.5 ملغ /الفم مرتين باليوم لمدة شهر، 3 ملغ /الفم مرتين /اليوم لمدة شهر، ثم 6 ملغ /الفم مرتين /اليوم فيما بعد ذلك.

التداخلات الدوائية: لم يتم الإبلاغ عن أي تداخلات. يستقلب بواسطة الـ cholinesterases (لا وجود لاستقلاب كبدي هام)

مضادات الاستطباب: فرط الحساسية للمركب. يجب أن يعطى مع الوجبات الكبيرة للتخفيف من الآثار غير المرغوبة. تتم زيادة الجرعة بشكل تدريجي وببطء.

- لصاقة جلدية rivastigmine (Exelon® patch):

تتوافر اللصاقة بمساحة 5 سم^2 تحتوي 9 ملغ (تحرر 4.6 ملغ/اليوم) و بمساحة 10 سم^2 تحتوي 18 ملغ (تحرر 9.5 ملغ/اليوم). تستطب لخرف داء آلزهايمر و الخرف المرافق لداء بركنسون.

المقدار الدوائي للبالغين: توضع اللصاقة على القسم العلوي أو السفلي للظهر، العضد، أو الصدر.

البدء باستخدام اللصاقة (ليس عند الانتقال من العلاج الفموي): لصاقة الـ 4.6 ملغ\اليوم (5 سم^2) تطبق يومياً في البداية. إذا كان التحمل جيداً و بعد 4 أسابيع على الأقل يتم التبديل الى لصاقة الـ 9.5 ملغ/اليوم (10 سم^2).

التحويل من العلاج الفموي إلى اللصاقة: يتم تطبيق اللصاقة الأولى في اليوم الذي يلي آخر جرعة فمويّة.

في حال كانت الجرعة الفموية الكليّة اليومية <6 مغ/اليوم: انتقال للصاقة الـ 4.6 ملغ/اليوم.

في حال كانت الجرعة الفمويّة الكليّة اليوميّة 6-12 مغ/اليوم: انتقال للصاقة الـ 9.5 ملغ/اليوم

التداخلات الدوائية: قد تنقص من تأثيرات المضادات الكولينرجية وتزيد تأثيرات الشادات الكولينرجية والحاصرات العصبية العضلية المقلدة. يزداد خطر تباطؤ القلب عند الإعطاء المتزامن مع حاصرات β التي لا تملك فعالية ودية كامنة، حاصرات أقنية الكلس (الـ diltiazem أو الـ verapamil) والديجوكسين.

موانع الاستعمال: فرط الحساسية للمركب.

الاحتياطات: يتم تطبيق اللصاقة على منطقة نظيفة، جافة وخالية من الشعر في الظهر، العضد، أو الصدر. يجب أن تكون المنطقة التي يطبق عليها اللصاقة خالية من المساحيق، الزيوت، المرطبات، الغسولات، أو المواد الأخرى التي يمكن لها أن تمنع اللصاقة من الالتصاق بشكل مناسب مع الجلد. أيضا، يتم تطبيق اللصاقة على منطقة خالية من الجروح، الطفوح، أو التخريشات/الحساسيات. قد يحدث استعمال اللصاقة وبنسب مهمة غثياناً، اقياءً، نقص شهيّة ، وفقدان الوزن إذا ما أخذت بجرعات أعلى من الموصى به. إذا حدثت آثار جانبية هامة على المريض أن يوقف العلاج لعدة جرعات ثم يتابع بجرعة أقل. قد تحدث أو قد تتفاقم أعراض خارج هرمية (خاصة الرجفان). يجب الحذر عند وجود قصة قرحة هضميّة، تناذر العقدة الجيبية المريضة، إعاقة بوليّة، حالات رئويّة (مثال COPD، ربو)، وبطاءة قلبية أو حالات اضطرابات توصيل فوق بطينية.

❖ galantamine (Razadyne®, Razadyne ER®, Reminyl®) [42]

يعزز الوظيفة الكولينرجية حيث من المحتمل أنه يقوم بذلك عن طريق تثبيطه للـ AchE.

المقدار الدوائي: 16-24 ملغ /الفم /اليوم تقسم على دفعتين.

التداخلات الدوائية: يمكن أن يعاكس تأثيرات المضادات الكولينرجيّة كما أن له تأثير تآزري في حال إعطائه مع مثبطات الـ ChE الأخرى، الـ succinylcholine أو أدوية حصار عصبية عضلية مقلدة أخرى.

موانع الاستعمال: فرط الحساسية للمركب.

الاحتياطات: الآثار المضرة الأكثر تواتراً هي الغثيان، الإقياء، قهم، إسهال و فقدان وزن. هناك حاجة لضبط الجرعة عند المرضى ذوي الاعتلالات الكبديّة و/أو الكلوية. يمكن أن يسبب إعاقة تدفق مثاني كما يوصف بحذر عند المصابين بأمراض رئوية. يمكن أن يعزز الميل لحدوث نوبات صرعية.

- مضادات الـ N-methyl-D-aspartate (NMDA)[38]:

هي الزمرة الأحدث من الأدوية المستطبة لعلاج AD. حتى تموز 2008، الدواء الوحيد المصادق على استخدامه من هذه الزمرة هو مضاد NMDA الجزئي الـ memantine (Namemda®) والذي يعتقد أنه يفيد عن طريق تحسينه لمعدل الإشارة على الضجيج للنقل الغلوتامينرجي على مستوى مستقبلات الـ NMDA. لقد أوضحت عدة دراسات أن الـ memantine يمكن استخدامه بشكل آمن كمشاركة مع مثبطات الـ ChE حيث أظهرت عدة دراسات أن لاستخدام الـ memantine مع الـ donepezil تأثيراً على القدرات المعرفية في داء آلزهايمر المتوسط وحتى الشديد[29] ولكن ليس على داء آلزهايمر الخفيف حتى المتوسط[30].

كما ذكر آنفاً فإن الدواء الوحيد المتوافر تجارياً لعلاج داء آلزهايمر من هذه المجموعة هو:

- memantine (Namenda®, Axura®):

هو مضاد لمستقبلات الـ NMDA يستطب لجميع مراحل داء آلزهايمر. قد يسهم التنبيه المفرط للمستقبلات NMDA في الجملة العصبية المركزية بواسطة الغلوتامات (حمض أميني استثاري) في ظهور أعراض داء آلزهايمر لكن بالرغم من ذلك فلا وجود لدليل يؤكد عيباً غلوتامينرجياً في داء آلزهايمر.

المقدار الدوائي: 5 ملغ /الفم /اليوم. يتم زيادتها تدريجياً حتى الجرعة الهدفية 20 ملغ/اليوم كما يلي (يسمح بأكثر من أسبوع بين الزيادات): 5 ملغ /الفم مرتين /اليوم، 5 ملغ /الفم صباحاً و 10 ملغ /الفم مساءً، وفي النهاية 10 ملغ /الفم مرتين /اليوم.

التداخلات الدوائية: قد يؤدي الإعطاء المتزامن مع أدوية تسبب بولاً قلوياً (بيكربونات الصوديوم، مثبطات carbonic anhydrase...) إلى نقص في التصفية الكلوية بمقدار 80% ما يؤدي لحالة تراكم وسمية كما قد يزيد الإعطاء المتزامن مع مضادات NMDA الأخرى (مثال: dextromethorphan, ketamine, amantadine) من السمية. من المحتمل أن يغير الاستخدام المتزامن مع دواء آخر يطرح عن طريق الإفراز الأنبوبي الكلوي (هيدروكلورثيازيد، nicotine, quinidine, ranitidine, cimetidine, triametrene) من المستويات المصلية لكل من الدوائين.

موانع الاستعمال: فرط الحساسية للمركب.

محاذير: التأثيرات الجانبية الشائعة هي دوار (7%)، صداع (6%) وإمساك (5%). يطرح كلوياً بشكل أساسي. لا بيانات تدعم استخدامه في القصور الكلوي الشديد.

القسم العملي

الهدف من البحث

نظراً لأهمية هذا المرض على كل المستويات الاجتماعية والاقتصادية وانتشاره المضطرد في شريحة عمرية تنمو في بلدنا باستمرار (شريحة المسنين > 60 عاماً) فقد أجرينا هذا البحث المتواضع للإضاءة على واقع المرض في بلدنا الحبيب سوريا. إن الهدف من هذا البحث هو محاولة مسح حالات داء آلزهايمر في بعض بيوت المسنين (نظراً لصعوبة القيام بذلك على مستوى الأفراد في بيوتهم الخاصة) مع سبر العوامل المؤهبة المحتملة والخلفيات الاجتماعية والثقافية و/أو المهنية للمرضى. كذلك نهدف لإعطاء فكرة عن البروتوكولات العلاجية المتبعة لتدبير هذا المرض في بيوت المسنين و مدى استجابة المرضى.

العينات ومكان البحث و توقيته

حوالي 50 مريض مصاب بداء آلزهايمر متوزعين على عدة بيوت للمسنين في دمشق، حمص، واللاذقية خلال العام 2008– 2009

خطة العمل

قمنا خلال إجراء هذا البحث باعتماد استمارة للبحث تهدف لجمع أكبر قدر من المعلومات المتعلقة بـ : الناحية الشخصية و الاجتماعية للمريض، الحالة السريرية، المعالجات المتبعة وأخيراً السوابق المرضية والدوائية.

البيانات الشخصية	
الاسم:	
العمر:	
العمل الحالي/ السابق:	
الوضع الاجتماعي:	
الحالة السريرية	
تاريخ بدء ظهور الأعراض:	
التظاهرات السريرية الحالية / درجة الإصابة:	
تاريخ البدء بالعلاج:	
الأدوية المستخدمة حالياً:	
أدوية آلزهايمر المستخدمة:	
التطور :	
السوابق	
المرضية:	
الجراحية:	
الدوائية:	
تاريخ ملء الاستمارة:	

راعينا في إجراء هذا البحث القيام بمراجعة دقيقة لسجلات النزلاء الطبية من أجل عزل العوامل الأخرى التي قد تؤدي إلى أعراض الخرف كالسوابق الوعائية الدماغية أو الحالات الطبية الحرجة التي قد تؤثر على وظيفة المريض العقلية و كذلك الضعف الشديد في أحد الحواس آملين أن يكون تصنيف العينات المدروسة إلى "أفراد مصابين بخرف من نمط داء آلزهايمر " و "أفراد مضعفين عقلياً لأسباب أخرى" دقيقاً قدر الإمكان.

من جهة أخرى اتّبعنا إجراء اختبار الدقائق السبع[45] كطريقة ذات دقة مقبولة و تكاليف بسيطة لتمييز مرضى داء آلزهايمر عن الأفراد المسنين الأصحاء، لقد كان ذلك ضرورياً بشكل خاص للتعرف على مرضى داء آلزهايمر في مراحله الباكرة.

اختبار الدقائق السبع[45] :

إن الازدياد المضطرد في انتشار داء آلزهايمر و تطور المعالجات المطروحة للتعامل معه زادت من الحاجة لإيجاد وسيلة مسحية دقيقة و سهلة الاستخدام للتعرف على المرض في مراحله المبكرة و تقديم العلاج الممكن في المراحل البدئية للمرض. تم إعداد اختبار الدقائق السبع كأداة مسح عصبية معرفية من أجل المساعدة على وضع تمييز مبدئي بين المرضى الذين لديهم خرف محتمل من نمط داء آلزهايمر وبين المرضى الذين يبدون تبدلات معرفية مرتبطة بعملية التقدم في السن الطبيعية.

يتصف هذا الاختبار المسحي بمتوسط حساسية 92% و متوسط نوعية 96% كما ويتصف باعتمادية إعادة اختبار 0,91. إن الأرقام السابقة الذكر هي نتيجة لتجارب أجريت للتأكد من فعالية هذا الاختبار عن طريق المقارنة بين النتائج التي أعطاها هذا الاختبار وبين النتائج التي أعطتها مشاركة المعايير التشخيصية التالية المتبعة على نطاق عالمي في تشخيص داء آلزهايمر:

- فحص جسمي كامل، فحص عصبي، فحص نفسي، فحص اجتماعي، و أخذ القصة المرضية من القائمين على الرعاية.
- تحاليل مخبرية قياسية
- مقاطع بالمسح الطبقي المحوري

يتكون هذا الاختبار من أربع محاور تستقصي أربع جوانب معرفية تكون مؤوفة بـــشكل نمـــوذجي في داء آلزهايمر حيث تم اختيار كل محور بناءً على أبحاث سابقة أظهرت تمتعها بدرجـــة عاليـــة من الحساسية لداء آلزهايمر.

المحور الأول/ اختبار التوجه الزماني:

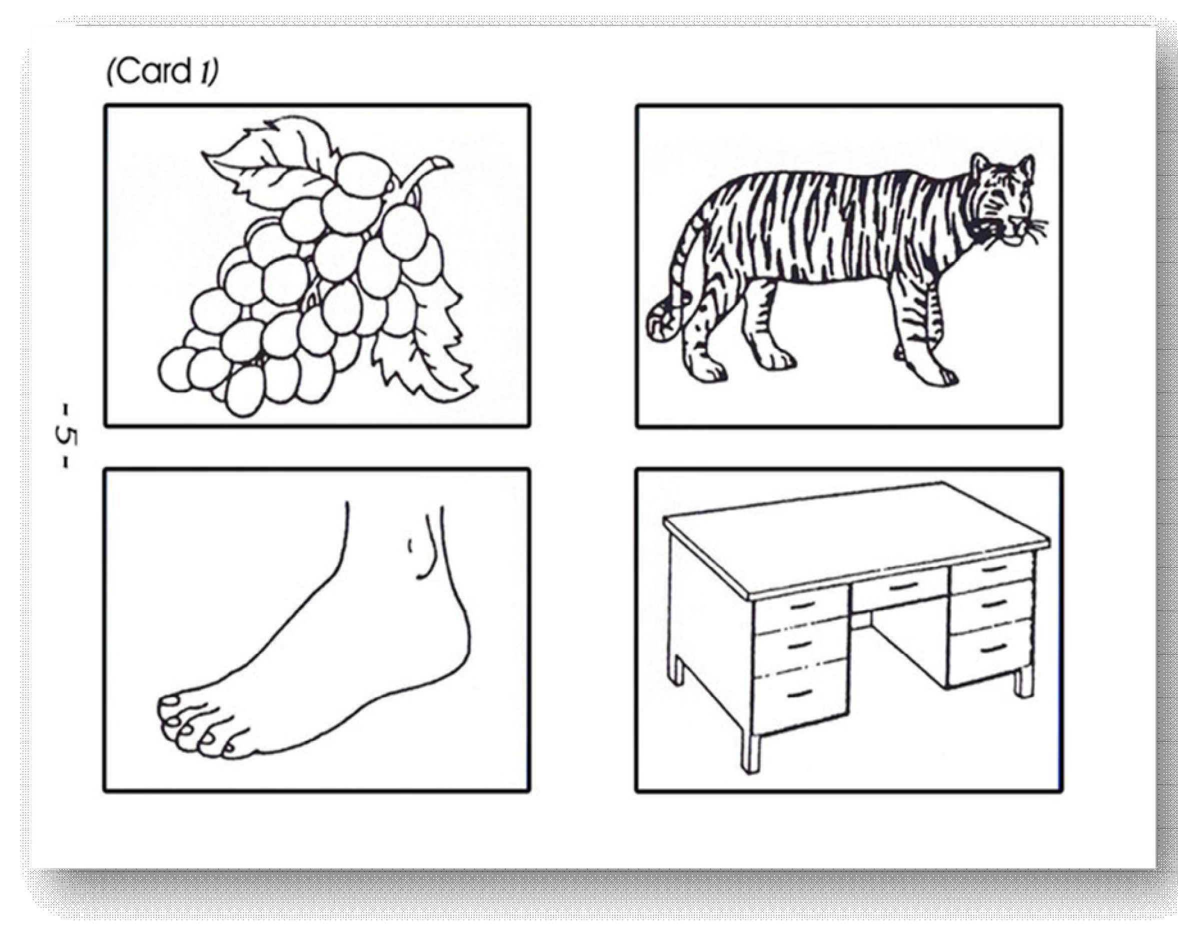
يتميز هذا الاختبار عن اختبارات التوجه الأخرى بقياسه لدرجة الخطأ في توجه المريض الزماني.

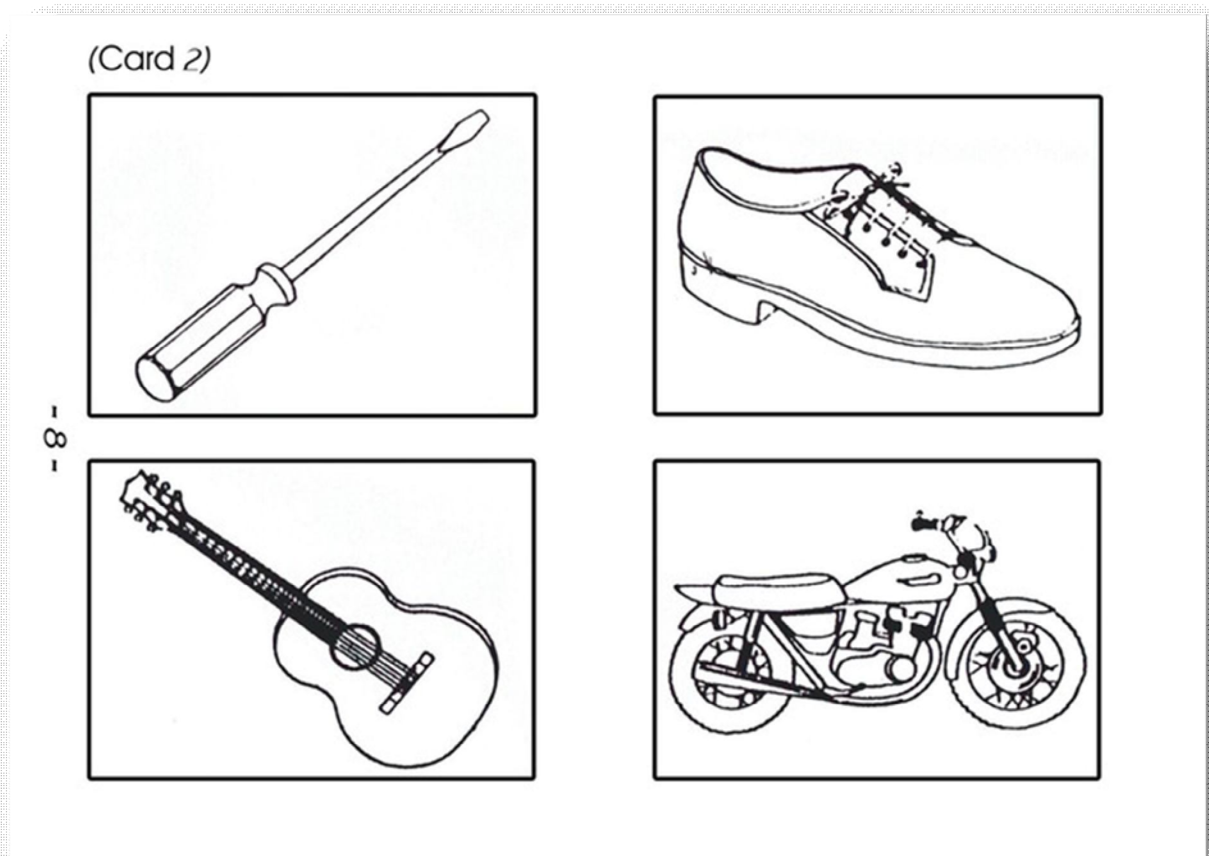
يجب عدم وجود أي ساعات يد، ساعات حائط، أو روزنامات مرئية من قبل المريض. هنا يحتـــاج الفاحص إلى ساعة يد أو ساعة توقف.

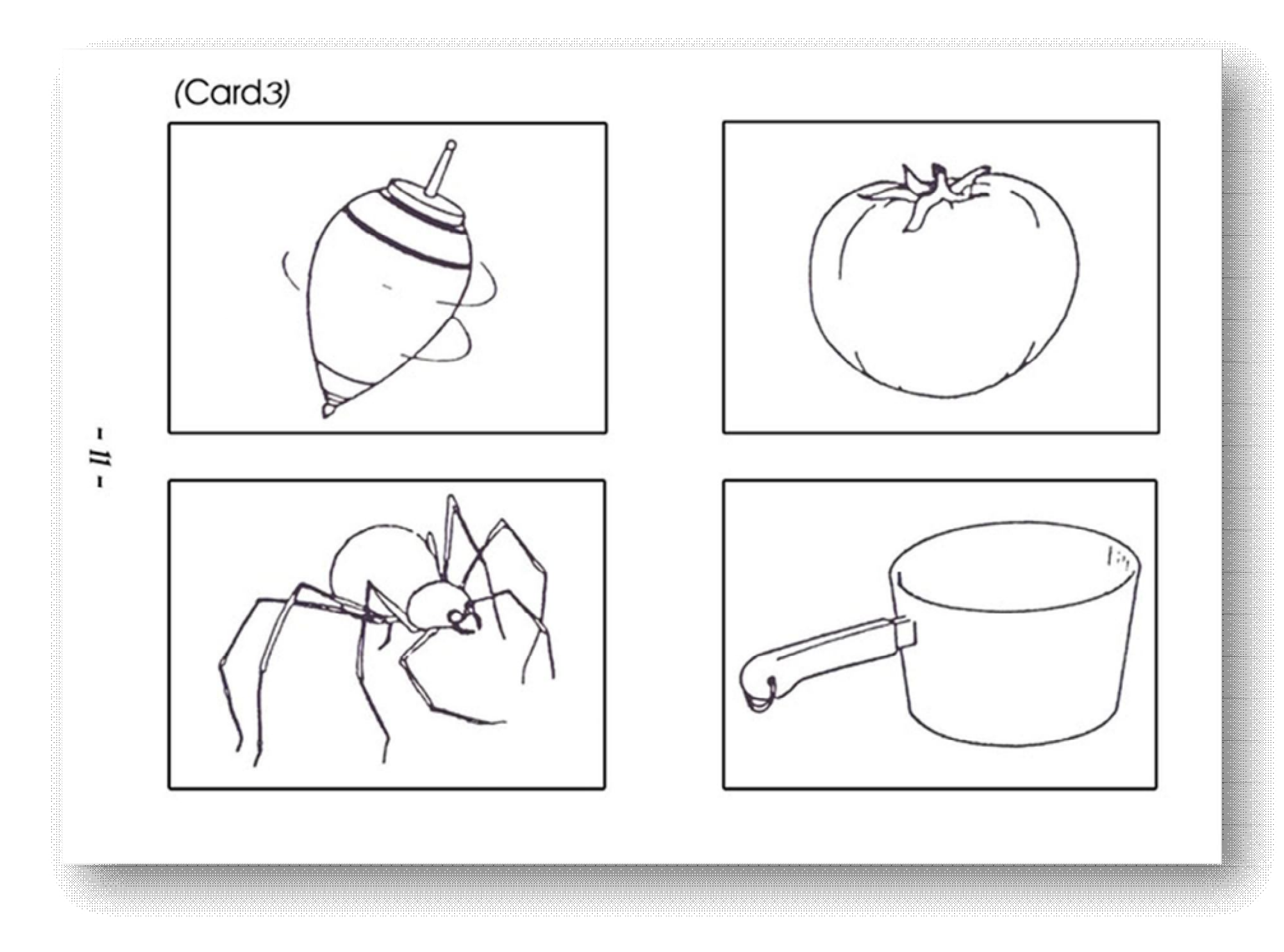
يقوم الشخص الفاحص بملء الجدول التالي:

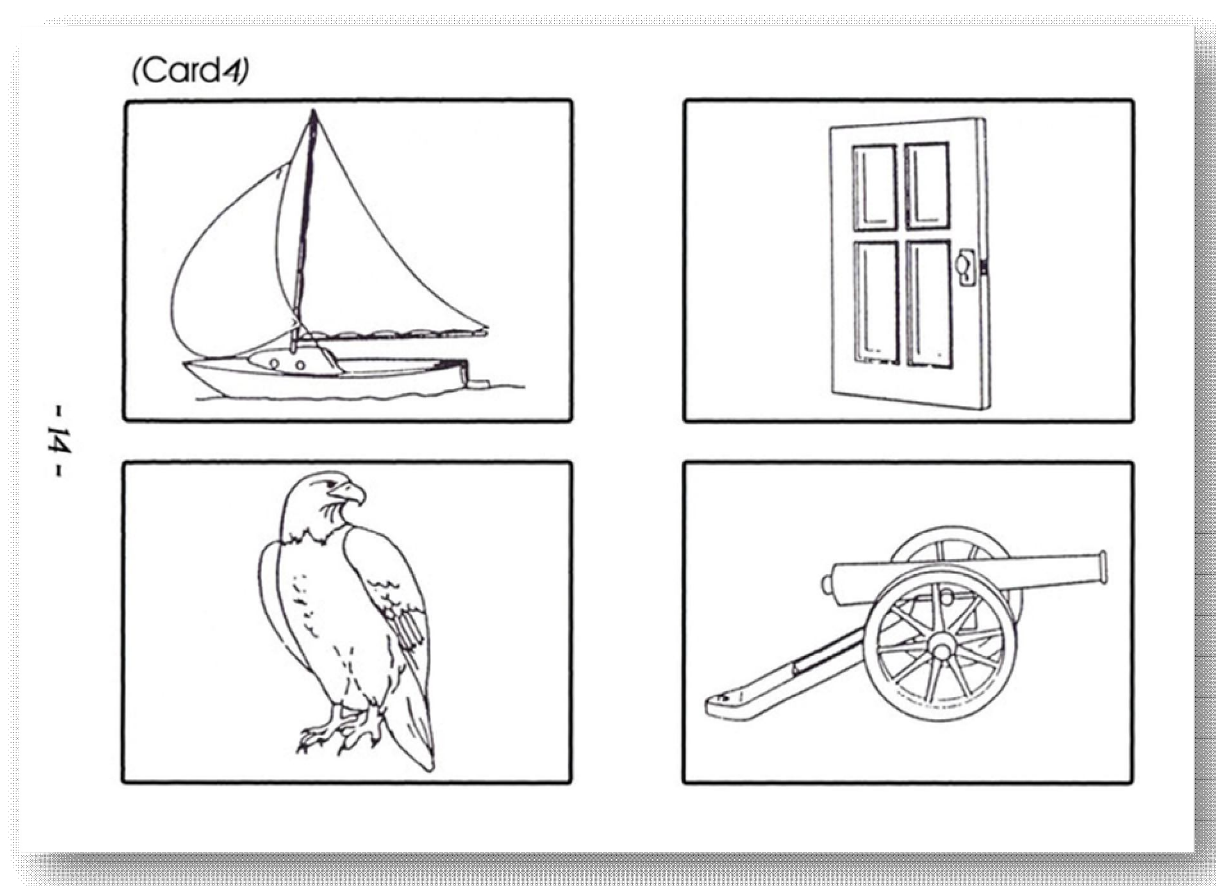
اختبار التوجه الزماني	الجواب الصحيح	إجابة المريض	نظام النقاط	العلامة
الشهر (ما هو الشهر الحالي؟)			5 علامات لكل شهر يبتعد عن الشهر الصحيح سواء زيادة أو نقصان (المجموع الأقصى 30)	
التأريخ (ما هو تأريخ اليوم في الشهر؟)			علامة واحدة لكل يوم يبتعد عن اليوم الصحيح سواء زيادة أو نقصان (المجموع الأقصى 15)	
السنة (في أي عام ميلادي نحن الآن؟)			10 علامات لكل سنة تبتعد عن السنة الصحيحة سواء زيادة أو نقصان (المجموع الأقصى 60)	
اليوم (في أي يوم من أيام الأسبوع نحن الآن؟)			علامة واحدة لكل يوم يبتعد عن اليوم الصحيح سواء زيادة أو نقصان (المجموع الأقصى 3)	
التوقيت (ما هي الساعة الآن؟)			علامة واحدة لكل نصف ساعة تبتعد عن التوقيت الصحيح سواء زيادة أو نقصان (المجموع الأقصى 5)	
المجموع (نتيجة جمع العلامات الخمس السابقة بحيث يكون المجموع الأعظمي 113)				
إذا لم يجيب المريض أو أجاب بـ "لا أدري" شجع المريض على الإجابة أو على توقع إجابة تقريبية. إذا لم يتمكن من ذلك أيضاً فضع العلامة العظمى لذلك السؤال.				

المحور الثاني/ اختبار الذاكرة:






(Card3)
- 11 -


(Card4)
- 14 -

يستفيد هذا المحور من الموجودات التي يظهرها مرضى داء آلزهايمر من عــدم قــدرتهم علـــى الاستفادة من الاستراتيجيات المساعدة للذاكرة (مثالنا هنا هو التلميح للمريض بعبارات معينة) التي تسهل من عمليتي تخزين المعلومات واستعادتها مقارنةً مع الأشخاص الكبار في السن الأصحاء.

يشمل هذا الاختبار عرض أربع بطاقات للمريض رسم على كل منها أربعة أشكال.

نبدأ بالشكل الأول على البطاقة الأولى كما يلي: نقول للمريض "هناك نوع من أنواع الفاكهة علـــى هذه البطاقة، ما هو؟". إذا أجاب المريض بالإجابة الصحيحة "عنب" ننتقل للشكل التالي" حيـــوان". إذا أجاب المريض إجابة خاطئة نقول له: "لا، إن هذه الفاكهة هي عنب" ثم ننتقــل للــشكل التـــالي "حيوان". بعد الانتهاء من الأشكال الأربعة على البطاقة الأولى (فاكهة، حيوان، جزء مـــن جـــسم الانسان، قطعة أثاث) نقلب البطاقة على الوجه الآخر بحيث لا يستطيع المريض رؤية محتوياتها و من ثم نسأل المريض: "عرضت عليك قبل قليل نوع من أنواع الفاكهة، ماذا كانـــت؟". إذا أجـــاب المريض بالاجابة الصحيحة "عنب" ننتقل للشكل التالي "حيوان". إذا أجاب المريض بإجابة خاطئـــة نقول له " لا، إن الفاكهة التي شاهدناها كانت العنب" ثم ننتقل للشكل التالي "حيوان". عندما يـــنجح المريض في تذكر الأشكال الأربعة ننتقل إلى البطاقة التالية "البطاقة رقم 2" أما إذا أخطأ في شكل واحد أو أكثر نعود و نعرض له البطاقة الأولى و نقول "هنا نجد فاكهة، حيوان، ...إلـــخ". إذا لـــم يتمكن المريض من تذكر الأشكال الأربعة في المحاولة الثانية فإننا ننتقل إلى البطاقة التالية علـــى أي حال.

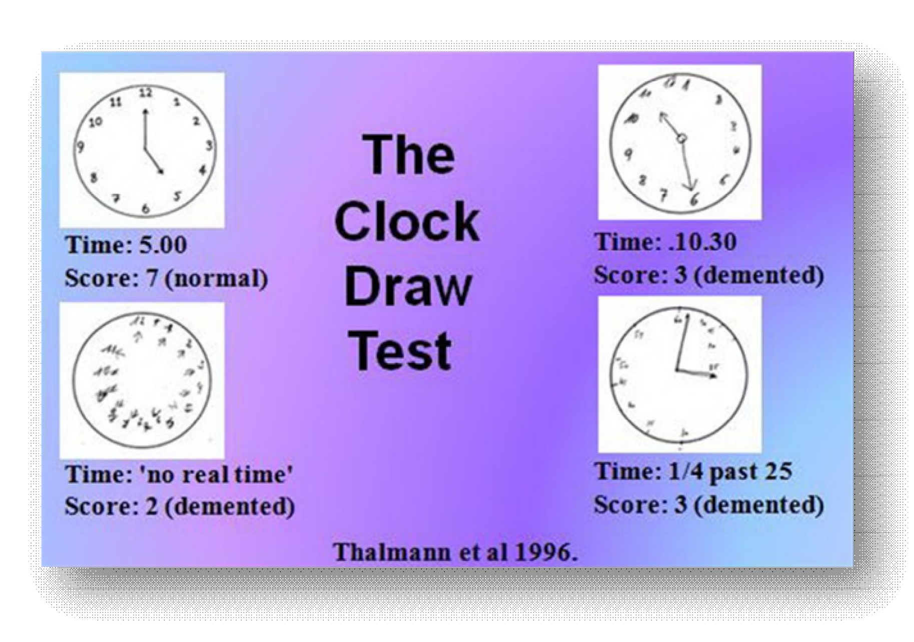
بعد الانتهاء من البطاقات الأربع جميعها نطلب من المريض أن يعد أشهر السنة بالرجوع. نعطـــي المريض مدة 45 ثانية لهذه المهمة. ليس من الضروري تصحيح المريض إن أخطأ حيث أننـــا لا نعطي علامات لهذه المهمة فالهدف الرئيس منها هو تشتيت انتباه المريض ريثما نطلب منه تـــذكر الأشكال في البطاقات السابقة.

بعد ذلك نقول للمريض: "قبل بضع دقائق عرضنا عليك أربع بطاقات على كل منها أربع أشـــكال، هل بإمكانك أن تسمي جميع الأشكال التي تتذكرها؟". نقوم بوضع إشارة الى جانـــب كـــل إجابـــة صحيحة في العمود "من دون تلميح" (انظر جدول العلامات فيما يلي) ولكل إجابة صحيحة علامـــة واحدة. عندما لا يتمكن المريض من تذكر أي أشكال أخرى (حوالي 15 ثانية مـــن دون اســـتجابة)

نقول للمريض: "سوف نعطيك بعض التلميحات لمساعدتك" ثم نقرأ البند "الصنف" للأشكال التي لم يتذكرها المريض فابفتراض أنه لم يتذكر الغيتار مثلاً نقول له كانت هناك "آلة موسيقية" من بين الأشكال التي شاهدتها. لكل إجابة صحيحة نضع إشارة في الحقل المقابل على جدول العلامات في العمود "مع التلميح" و لكل إجابة صحيحة علامة واحدة. نكمل بهذه الطريقة لكل الأشكال التي عجز المريض عن تذكرها بدون تلميح.

الصنف	الشكل	من دون تلميح	مع تلميح	العلامة
أحد أنواع الفاكهة	عنب			
حيوان	نمر			
جزء من جسم الانسان	قدم			
قطعة أثاث	مكتب			
أداة للأعمال اليدوية	مفك البراغي			
قطعة لباس	حذاء			
آلة موسيقية	غيتار			
أحد أنواع وسائل النقل	دراجة نارية			
لعبة	دوّامة/ مغزل			
خضار	طماطم			
حشرة	عنكبوت			
أداة مطبخ	قدر			
وسيلة نقل مائية	مركب شراعي			
جزء من الغرفة	باب			
طائر	نسر			
سلاح	مدفع			
المجموع الكلي		+		=

نقوم بجمع عدد الاجابات من دون تلميح ونجمع أيضاً عدد الاجابات مع تلميح. إن المجموع الكلي هو حاصل جمع المجموعتين السابقتين و بمجموع أعظمي هو 16.



<u>المحور الثالث/ اختبار رسم الساعة:</u>

يقيس هذا الاختبار القدرات البصرية التكوينية والتنفيذية للمريض.

نعطي المريض ورقة بيضاء و قلماً و نطلب منه أن يرسم عليها ساعة كبيرة مع كل الأرقام على وجهها. بعد أن ينتهي المريض من رسم وجه الساعة نطلب منه رسم العقارب بحيث تشير إلى الساعة الرابعة إلا ثلثاً (03:40). يتم حساب العلامة بإعطاء نقطة واحدة لكل عنصر حسب الجدول التالي:

توجد فقط الأرقام من 1 إلى 12 (سواء باللغة العربية أو الأجنبية) ولا تحتسب النقطة في حال: – فقدان أي رقم بين 1 و 12 – وجود أرقام أخرى غير الأرقام 1 إلى 12
الأرقام كتبت بالترتيب الصحيح. يجب أن يكون ترتيب الأرقام تصاعدياً
الأرقام موجودة في أماكنها الصحيحة: نقسم الساعة ذهنياً إلى أربعة أرباع بحيث يحتوي كل ربع على ثلاث أرقام و على الأرقام أن تكون مناسبة لذلك الربع (مثال: الأرقام 1، 2، 3 موجودة في الربع العلوي الأيمن)
يوجد عقربين على وجه الساعة. لا يقبل استخدام بدائل أخرى للعقرب كرسم دوائر على الأرقام
تمت الأشارة إلى الرقم 4 بواسطة العقرب (أو بواسطة خطوط صغيرة أو دائرة ...إلخ مع وجود العقرب) يجب أن يكون العقرب قريباً من الرقم 4 أكثر من قربه لأي رقم آخر
تمت الإشارة إلى الرقم 8 بواسطة العقرب (أو بواسطة خطوط صغيرة أو دائرة ...إلخ مع

وجود العقرب) يجب أن يكون العقرب قريباً من الرقم 8 أكثر من قربه لأي رقم آخر
على العقربين أن يكونا بالتناسب الصحيح (عقرب الساعات أقصر من عقرب الدقائق) يقبل من المريض مثلا أن يقول أن "هذا العقرب أصغر من الآخر"
المجموع النهائي (المجموع الأعظمي هو 7)

المحور الرابع/ اختبار الطلاقة اللفظية:

نقول للمريض "سوف نذكر لك اسماً لصنف معين و نرجو أن تعطينا أسماءً بقدر ما تستطيع بحيث تندرج تحت هذا الصنف أو النوع و بأسرع ما يمكنك. كمثال على ذلك، إذا قلنا لك "خضار" يمكنك أن تجيب ذرة، سبانخ، خس، ...إلخ"

نقول للمريض بعد ذلك: "إبدأ عندما نسمي الصنف. الصنف هو "حيوانات". بإمكانك أن تباشر". ننظر إلى الساعة و نعير 60 ثانية من أجل الاختبار.

نقوم بوضع إشارة لكل جواب صحيح في الجدول المرقم (انظر فيما يلي) ولا داعي لكتابة ما يقوله المريض. يكون المجموع النهائي هو الرقم الذي وصلت إليه آخر إشارة. إذا توقف المريض قبل نهاية الوقت المحدد نشجع المريض على أن يفكر أكثر.

من المقبول أن يذكر المريض أسماء متقاربة كأن يقول "نسر، صقر، باشق" لكن لا يقبل التكرار على أي حال.

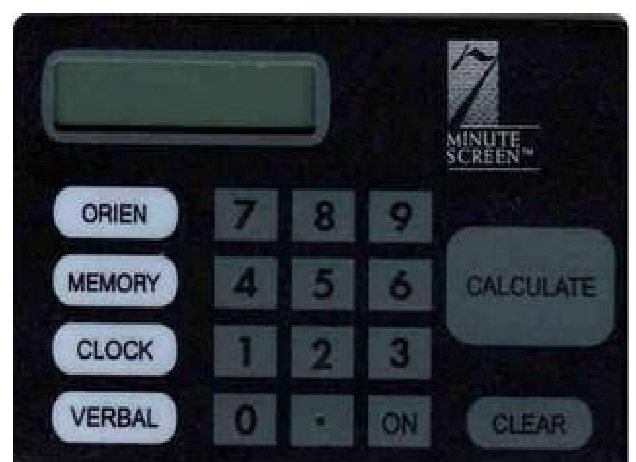
1	11	21	31	41
2	12	22	32	42
3	13	23	33	43
4	14	24	34	44
5	15	25	35	45
6	16	26	36	المجموع النهائي هو الرقم إلى جانب الإشارة الأخيرة.
7	17	27	37	
8	18	28	38	
9	19	29	39	
10	20	30	40	

ملخص النتائج:

الاختبار	المدى	النتيجة
التوجه الزماني	*0−113	
الذاكرة	*16−0	
رسم الساعة	*7−0	
الطلاقة اللفظية	*45−0	
*: العلامة الكاملة		

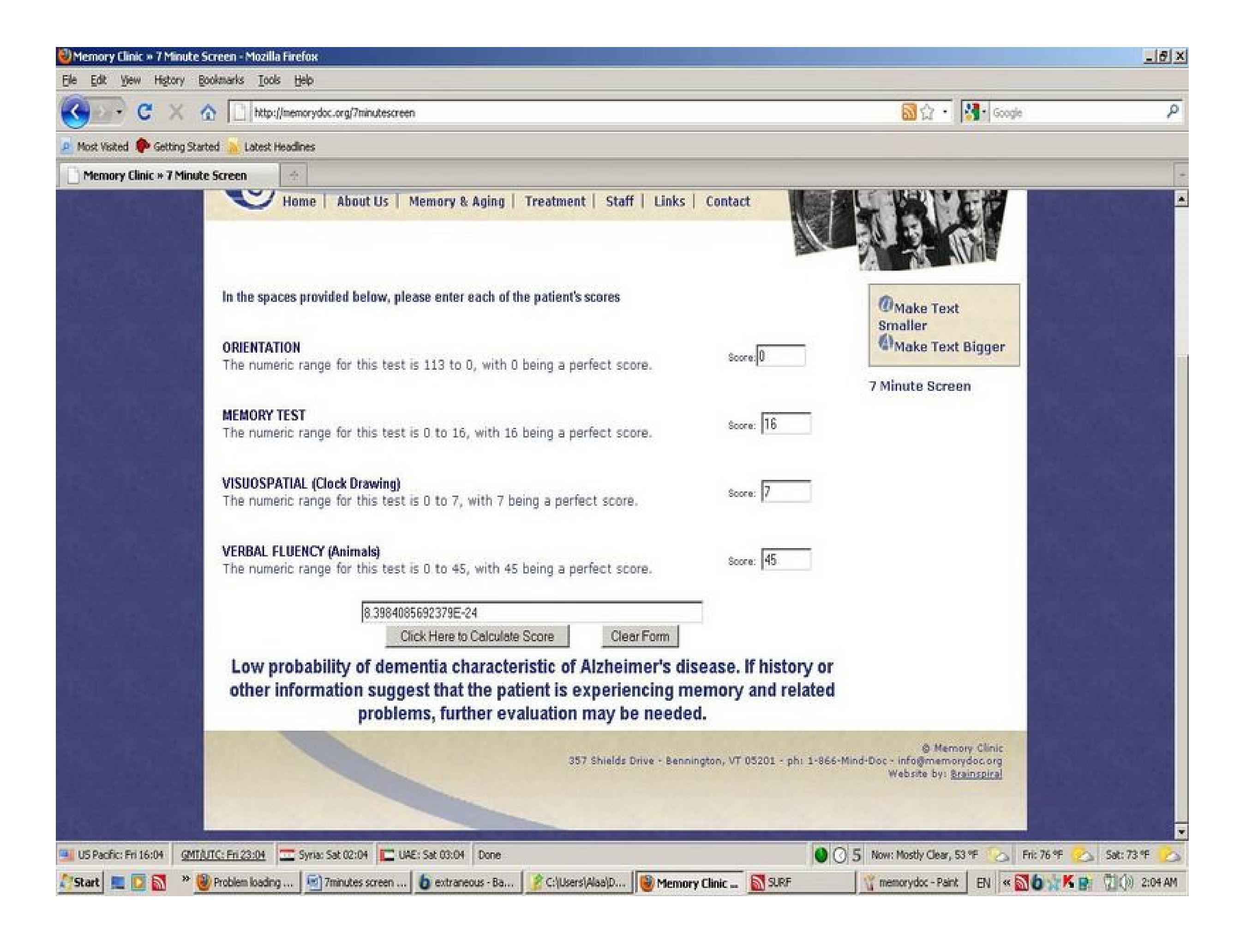
يتم إدخال النتائج الأربعة النهائية في آلة حاسبة مخصصة لاختبار الدقائق السبع و بالاعتماد على خوارزمية معينة تظهر على شاشتها أحد النتائج الثلاثة الآتية:

- ✓ "HI" : عند المريض احتمال عالي لوجود خرف من نمط داء آلزهايمر.
- ✓ "LO" : عند المريض احتمال منخفض لوجود خرف من نمط داء آلزهايمر.



✓ "RE" : المعلومات غير كافية لإعطاء قرار. ينصح بإعـــادة الاختبار خلال 6-9 أشهر.

يمكن الاستعاضة عن هذه الآلـــة الحاســبة الخاصة بإدخال نتائج الاختبـــار فـــي أحـــد مواقع الانترنت المختصة بمشاكل الذاكرة أو داء آلزهايمر و التي تستعمل اختبار الـــدقائق الـــسبع كطريقة مسح. من هذه المواقع نذكر http://www.memorydoc.org وهو نفس الموقع الـــذي استخدم لتحليل نتائج بحثنا.


Memory Clinic » 7 Minute Screen - Mozilla Firefox
File Edit View History Bookmarks Tools Help
http://memorydoc.org/7minutescreen
Most Visited Getting Started Latest Headlines
Memory Clinic » 7 Minute Screen
Home | About Us | Memory & Aging | Treatment | Staff | Links | Contact
In the spaces provided below, please enter each of the patient's scores
Make Text Smaller
Make Text Bigger
7 Minute Screen
ORIENTATION
The numeric range for this test is 113 to 0, with 0 being a perfect score.
Score: 0
MEMORY TEST
The numeric range for this test is 0 to 16, with 16 being a perfect score.
Score: 16
VISUOSPATIAL (Clock Drawing)
The numeric range for this test is 0 to 7, with 7 being a perfect score.
Score: 7
VERBAL FLUENCY (Animals)
The numeric range for this test is 0 to 45, with 45 being a perfect score.
Score: 45
8.3984085692379E-24
Click Here to Calculate Score
Clear Form
Low probability of dementia characteristic of Alzheimer's disease. If history or other information suggest that the patient is experiencing memory and related problems, further evaluation may be needed.
© Memory Clinic
357 Shields Drive - Bennington, VT 05201 - ph: 1-866-Mind-Doc - info@memorydoc.org
Website by: Brainspiral
US Pacific: Fri 16:04
GMT/UTC: Fri 23:04
Syria: Sat 02:04
UAE: Sat 03:04
Done
Now: Mostly Clear, 53 °F
Fri: 76 °F
Sat: 73 °F
Start
Problem loading ...
7minutes screen ...
extraneous - Ba...
Memory Clinic ...
SURF
memorydoc - Paint
EN
2:04 AM

النتائج

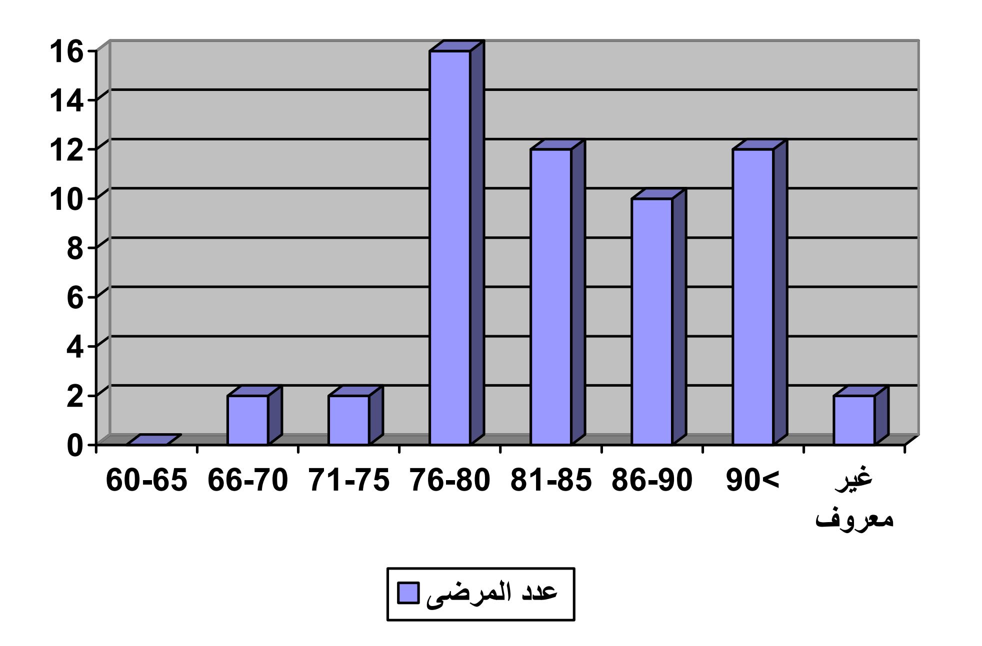
تواتر حدوث داء آلزهايمر في دور المسنين

دور المسنين المدروسة في:	عدد النزلاء الكلي في تلك الدور	عدد العينات المدروسة*	عدد مرضى آلزهايمر المحتملين
دمشق	75	40	26
حمص	42	31	22
اللاذقية	23	12	8
الإجمالي	140	83	56

* تم اختيار العينات بناء على اقتراحات القائمين على الرعاية الطبية في دور المسنين

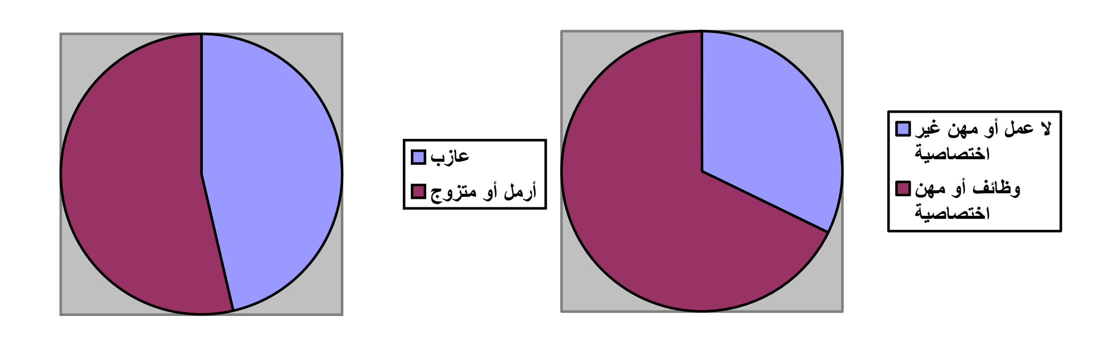
توزع الإصابة وفقاً للعمر و الجنس

عمر المرضى	عدد المرضى	رجال	نساء
65-60	0	0	0
70-66	2	0	2
75-71	2	0	2
80-76	16	2	14
85-81	12	0	12
90-86	10	2	8
90<	12	2	10
غير معروف	2	2	0
الإجمالي	56	8	48



جدول يبين توزع الإصابة وفقاً للوضع الاجتماعي والعمل عند المرضى

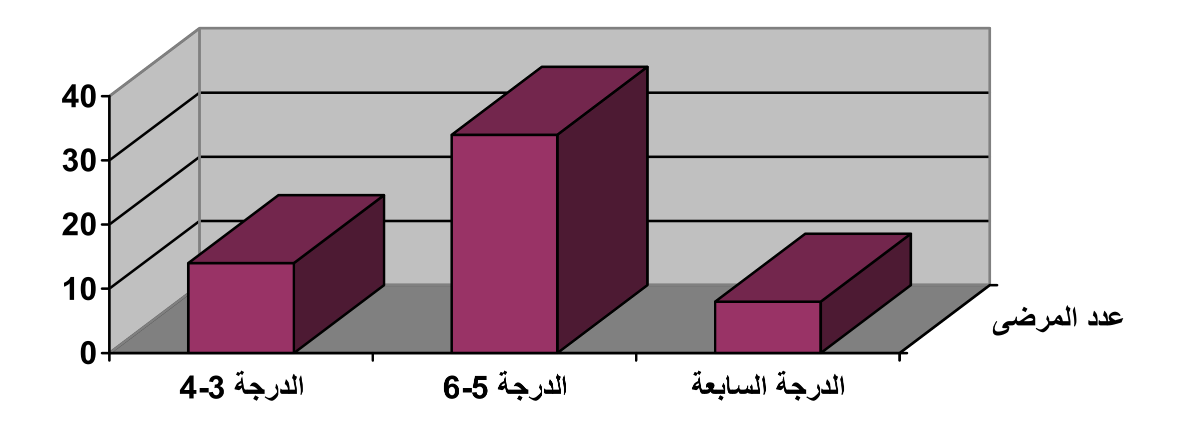
الوضع الاجتماعي	
عازب:26	أرمل أو متزوج: 30
العمل	
وظائف أو مهن اختصاصية: 38	لا عمل أو مهن غير اختصاصية: 18



جدول يصنف المرضى من حيث درجة الخرف حسب المعايير المذكورة في الـ Global Deterioration Scale (GDS)[41] الوارد آنفاً في القسم النظري

تصنيف المريض	عدد المرضى
الدرجة 1-2*	-
الدرجة 3-4	14
الدرجة 5-6	34
الدرجة السابعة	8

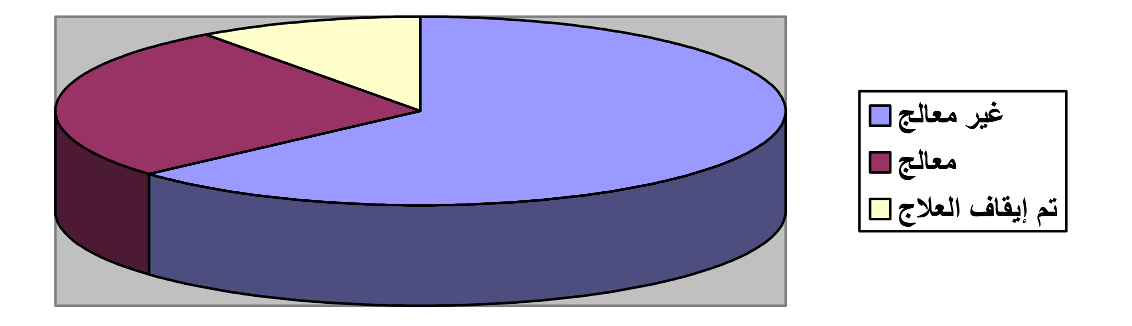
* لا يمكن التحدث عن وجود متلازمة سريرية للخرف من نمط داء آلزهايمر بمجرد وجود أعراض المرحلة الثانية والتي تعتبر جزءاً من عملية التقدم في السن الطبيعية.



جدول يصنف المرضى من حيث تلقي العلاجات النوعية لداء آلزهايمر

دور المسنين في:	غير معالج	معالج	عولج سابقاً وتم إيقاف العلاج*
دمشق	20	2	4
حمص	10	10	2
اللاذقية	8	0	0
الإجمالي	38	12	6

* غالباً بسبب التأثيرات الجانبية أو تقدير القائمين على الرعاية عدم فائدة العلاج. في أحيان أخرى تم إيقاف العلاج بسبب عدم تحمل التكلفة من قبل الأهل.



العلاجات المستخدمة

عدد المرضى المعالجين بـــ	tacrine	galantamine	rivastigmine	donepezil	memantine
دمشق	0	0	0	2	2
حمص	0	0	0	10	0
اللاذقية	0	0	0	0	0
الإجمالي	0	0	0	12	2

الاستجابة على العلاج وفقاً لدرجات الإصابة

تصنيف المريض	لا استجابة	يوجد استجابة*	لا يمكن التقييم
الدرجة 1-2	-	-	-
الدرجة 3-4	2	2	2
الدرجة 5-6	-	6	-
شملت هذه الاستجابة برأي معظم القائمين على رعاية المرضى تحسناً خفيفاً لكن ملحوظ في السلوك و ليس القدرات المعرفية. إن هذه الملاحظة قد تكون متأثرة في كثير من الاحيان بعلاجات نفسية مرافقة. لم يتمكن القائمون على تقديم الرعاية الطبية من تقييم الاستجابة في عدة حالات بسبب قصر فترة المعالجة أو قدوم المريض مؤخراً للدار.			

جدول يبين الحالات المرضية المرافقة

الحالة المرضية المرافقة	عدد المرضى
ارتفاع ضغط شرياني	28
ترقق عظام	14
ارتفاع كولسترول الدم	6
حالات جراحية (كسر حوض، كسر عنق فخذ...)	6
ارتفاع ضغط العين	4
ارتفاع سكر الدم	3
اضطراب نظم القلب	3
فقر دم	2
خثار الوريد العميق	2
احتشاء عضلة قلبية	1
قصور درق معالج	1
شلل الأطفال	1

جدول يبين الأدوية* الأخرى المستخدمة

حالات القلق	مضادات الذهان	مضادات اكتئاب	خافضات كولسترول الدم	مضادات التهاب غير ستيروئيدية	أدوية مضادة للصرع
12	6	14	7	14	5
تم اختيار الأدوية النفسية التأثير و بعض الأدوية التي يعتقد أن لها تأثيراً مفيداً عند مرضى داء آلزهايمر. لم نورد أدوية أخرى كخافضات الضغط أو المكملات الغذائية (فيتامينات و معادن..) والتي يتناولها معظم المرضى.					

مناقشة النتائج

يلاحظ، من خلال النتائج السابقة، انتشاراً كبيراً لداء آلزهايمر في دور المسنين المدروسة و ذلك بنسبة 40% (56 مريضاً من بين 140 نزيلاً) مع اختلاف بين هذه الدور وفقاً لطبيعة كل منها (مجمعات سكنية، إعادة تأهيل، إيواء من لا سكن لهم... إلخ). يلاحظ أيضاً الانتشار الكبير لاسيما في الشرائح العمرية الكبيرة نسبياً > 76 عاماً (بشكل يخالف التوزع العام) والتي تشكل بطبيعة الحال الشريحة الأكثر احتمالاً للعيش في دور المسنين (بسبب صعوبة العناية بهم أو لوفاة معظم أقاربهم) . ويلاحظ أيضاً أن نسبة المرضى النساء إلى الرجال كبيرة (1:6) لأن معظم نزلاء دور المسنين هم من النساء (بسبب أن النساء أكثر تعميراً؟).

شكل المرضى ذوي مظاهر الخرف المتقدمة (درجة 5 و مافوق) النسبة الأكبر من عينات البحث. يجب الأشارة إلى أن هذه النسبة تتأثر بحقيقة أن المرضى الأكثر خرفاً هم للأسف الأكثر عرضة للتخلي عنهم من قبل القائمين على الرعاية الأصليين وبالتالي الانتقال لدور المسنين. إن ما يؤكد هذا الرأي كون معظم المرضى هم نزلاء جدد نسبياً في هذه الدور أي أن داء آلزهايمر قد تطور عندهم على مر سنوات عديدة قبل قدومهم لدور المسنين.

لا يمكن الجزم بدور الخلفية الثقافية و التعليمية من خلال أرقام هذا البحث كون تلك الخلفيات تلعب دوراً في قدرة المسن أو أقاربه على الإقامة في بعض هذه البيوت و التي قد تكلف مبالغ كبيرة في بعض الأحيان. يلاحظ أيضاً ارتفاع نسبة المرضى غير المتزوجين الأمر الذي يلعب دوراً هاماً في نقص الدعم الاجتماعي و المعنوي للمريض بسبب غياب الزوج و الأولاد. إن هذا الغياب يؤثر على الأقل من خلال تفاقم الحالات المرضية المرافقة لداء آلزهايمر كالإكتئاب. مرة أخرى نعود للتذكير أن هؤلاء المرضى الذين ليس لهم أقارب هم أكثر احتمالاً للسكن في دور المسنين.

يلاحظ ضعف واضح في التعرف على المرض و ضعف في التشخيص حيث لا يتم التعرف على مظاهر الخرف من قبل القائمين على الرعاية إلا في مراحل المرض النهائية. إن ما يساعد على ذلك التأخر هو كون المرضى في وسط معزول و مستقر حيث يقدم الآخرون معظم أنواع الرعاية مايؤدي إلى عدم إظهار الضعف المترقي لدى المريض من حيث قدرته على التعامل مع متطلبات

الحياة اليومية أو التبدلات الطارئة على هذه الحياة. إن مجمل ما سبق يؤدي إلى غياب المعالجة في معظم الحالات و تأخرها إلى المراحل النهائية إن وجدت.

إن غالبية المرضى نزلاء دور المسنين لا يتعالجون لداء آلزهايمر حيث بلغت نسبة من هم قيد العلاج أو تمت معالجتهم في وقت من الأوقات 32% من المرضى الخاضعين للدراسة (18 مريضاً من أصل 56). يجب التنويه أن لا وجود لطبيب مقيم في معظم دور المسنين. يمثل الـ donepezil الدواء الأكثر استخداماً كعلاج دوائي نوعي في دور المسنين ويساعد على ذلك انخفاض تكلفة العلاج حيث يتم تصنيعه محلياً من قبل إحدى الشركات الوطنية بعياري 5 و 10 ملغ. لم يمكن تقدير الاستجابة على العلاج عند معظم المرضى كون حجم العينة الخاضعة للعلاج صغيراً جداً بالإضافة إلى أن معظمهم حديثي العلاج نسبياً مع حدوث انقطاعات في تناول الدواء في العديد من الأحيان. على أي حال، تم ذكر ملاحظات القائمين على الرعاية الطبية في الجداول آنفة الذكر. من الجدير بالتنويه أن الدراسة تمت في دور المسنين الخاصة و ليس العامة حيث من الممكن أن يكون الوضع أسوأ بكثير.

شكل ارتفاع ضغط الدم الحالة المرضية الأكثر تواتراً عند العينات المدروسة في بحثنا (مركب وعائي للخرف مشارك في الإمراضية عند هذه العينات؟). من الحالات كثيرة التواتر أيضاً نذكر ترقق العظام (خاصة عند المرضى النساء) وارتفاع كولسترول الدم (خاصة عند المرضى الرجال). يلاحظ أيضاً الإمراضيات الرضية السبب ككسر عنق الفخذ عند مريض مؤهب بترقق عظام. ذكر العديد من مقدمي الرعاية الطبية دور الخرف في التسبب بهذه الكسور.

يتناول العديد من المرضى المدروسين أدوية نفسية التأثير للتخفيف من حالات السلوك العدائي، الهياج، أعراض الاكتئاب، أو لحالات الأرق المعندة. لقد أشار العديد من القائمين على الرعاية إلى أن هذه الأدوية هي الأكثر أهمية في تدبير حالات هؤلاء المرضى.

من خلال ما سبق لم يمكن الوصول إلى معلومات حاسمة فيما يخص التدابير العلاجية الدوائية المستخدمة و كل ما نستطيع أن نخلص له في الوقت الراهن هو أهمية الاهتمام بالتدابير الاجتماعية النفسية لهؤلاء المرضى والتي يمكن أن يكون لها التأثير الأدنى في استقرار المريض المسن.

التوصيات

نوصي بالكشف المبكر عن المرض قدر الإمكان. يمكن استخدام اختبار الدقائق السبع كوسيلة مسح في مؤسسات الرعاية الأولية لما يتمتع به من دقة مقبولة و سهولة في الاستخدام حيث أن إجراءه يتطلب تدريباً جد بسيط من مقدم الاختبار ولا داعي لأن يكون طبيباً أو ذو تأهيل عالٍ فهو لا يحتاج حكماً سريرياً كي يتم التوصل إلى نتائج. يضاف لما سبق إمكانية إجرائه بسرعة مقبولة (يتطلب وسطياً 7 دقائق و 42 ثانية ومن هنا جاء اسم الاختبار) تتناسب و إجرائه في عيادات الرعاية الأولية.

إن الكشف المبكر سيتيح التدخل باكراً على كل المستويات الدوائية و التأهيلية المتعلقة بالمريض و بمحيطه منعاً لأي حوادث رضية كالكسور أو مضاعفات نفسية يعانيها المريض كالاكتئاب.

يجب إيلاء عناية خاصة لمقومات السلامة في الوسط الذي يعيش فيه المريض (التأكد من أمان مقابس الكهرباء والأدوات الكهربائية، عدم وجود أسلاك أو عوائق أخرى يمكن أن يتعثر بها المريض... إلخ). يجب أيضاً تأمين الدعم المعنوي و العاطفي للمريض و من الواجب أيضاً عدم التردد في علاج الأعراض النفسية التي قد يعاني منها المريض كالاكتئاب و نوب الهياج.

من الأهمية بمكان محاولة ملء وقت المريض بالنشاطات البدنية و بشكل خاص الذهنية قدر الأمكان.

يعتبر العلاج القياسي لداء آلزهايمر بالأدوية الآنفة الذكر هو التداخل النوعي الوحيد المتاح حالياً و الذي يمكن أن يعطي المريض مزيداً من الفرصة لمحاولة عيش حياة أفضل.

أخيراً، نأمل في تحقيق تعاون أفضل بين المسؤولين في الدولة و القطاع الصحي و دور المسنين لتقديم الرعاية الأفضل للمرضى المصابين بداء آلزهايمر.

المصطلحات المستخدمة في البحث

حسب الترتيب الأبجدي

الإنكليزي

amyloid	النشواني
anatomic pathology	الإمراضية التشريحية
anomia	حبسة تسمية
antidepressants	مضادات الاكتئاب
association regions	باحات الترابط
astrocytes	خلايا نجمية
atypical neuroleptics	مضادات الذهان اللانموذجية
batteries	مجموعات طويلة من الأسئلة (مصفوفات)
cerebral neocortex	القشرة الدماغية الحديثة
chelators	عوامل خالبة
coding	المرمزة
cognitive rehabilitation	إعادة التأهيل المعرفي
cryptococcosis	داء المستخفيات
dementia	خرف
dementia pugilistica	خرف ارتجاج الدماغ
disease-modifying	معدلة للمرض
disruptive	السلوكيات المخلة بالنظام
dyslipidemia	سوء شحوم الدم
entorhinal	داخل الأنفية
free radical scavengers	كانسات الجذور الحرة
frontotemporal dementia	الخرف الجبهي الصدغي
genotype	النمط الجيني
genotyping	التنميط الجيني
glia	دبق عصبي
hippocampus	الحصين
hyperphosphorylated	فسفرة مفرطة

intercurrent	المتداخلة
intrinsic sympathomimetic activity	فعالية ودية كامنة
microglia	دبيقيات
microtubule- associated	المصاحب للنبيب
modulator	معدل
monoclonal anti- amyloid Ab	مضادات الأجسام المضادة للنشواني وحيدة النسيلة
mood stabilizers	مثبتات المزاج
neuroborreliosis	داء البورليات العصبي
neuromuscular blockers	الحاصرات العصبية العضلية
neuropil threads	خيوط اللبد العصبي
neurotrophic	منمي عصبي
normal pressure hydrocephalus	استسقاء الرأس سوي الضغط
pathognomonic	واصم
perikarya	حول النواة
perirhinal	حول الأنفية
placebo	دواء غفل
pleat	الإنطواء
polymerization	بلمرة
polymorphism	تعدد الأشكال
praxis	الأداء
progressive supranuclear palsy	الشلل المترقي فوق النوى
pseudodementia	الخرف الكاذب
randomized clinical trails	التجارب السريرية العشوائية
screening	مسح (نخل)
seizures	النوب الصرعية
shunt	تحويلة
sick sinus syndrome	متلازمة العقدة الجيبيّة المريضة
signal to noise ratio	معدل الإشارة على الضجيج
spastic paraparesis	خزل سفلي تشنجي

standardization	إجراء القياسات
stickier	أكثر دبقاً
test-retest reliability	اعتمادية إعادة الاختبار
transentorhinal	عبر داخل الأنفية
uptitration	زيادة الجرعة ببطء (المعايرة الصاعدة)


المراجع

1. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology. 2007;29(1-2):125-32.
2. Wimo, A; Winblad, B; Jonsson, L. An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. Alzheimer's & Dementia. 2007;3:81-91.
3. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc. Feb 2004;52(2):195-204.
4. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS, et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. Arch Neurol. Feb 2003;60(2):185-9.
5. Shadlen MF, Siscovick D, Fitzpatrick AL, et al. Education, cognitive test scores, and black-white differences in dementia risk. J Am Geriatr Soc. Jun 2006;54(6):898-905.
6. Tang MX, Cross P, Andrews H, et al. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. Neurology. Jan 9 2001;56(1):49-56.
7. http://www.cureresearch.com/a/alzheimers_disease/stats-country.htm
8. Swerdlow RH. Pathogenesis of Alzheimer's disease. Clin Interv Aging. 2007;2(3):347-59.
9. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother. May 2008;8(5):743-50.
10. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. Arch Neurol. Jan 2007;64(1):93-6.
11. Swerdlow RH, Khan SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. Med Hypotheses. 2004;63(1):8-20.
12. Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, et al. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. J Pharmacol Exp Ther. Jun 2007;321(3):823-9.

13. Braak H, Braak E. Ratio of pyramidal cells versus non-pyramidal cells in the human frontal isocortex and changes in ratio with ageing and Alzheimer's disease. Prog Brain Res. 1986;70:185-212.
14. Kuljis RO. Modular corticocerebral pathology in Alzheimer's disease. In: Mangone CA, Allegri RF, Ariza, eds. Dementia: A Multidisciplinary Approach. 1997:143-55.
15. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiat. 1907;64:146-8.
16. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiatr. 1907;64:146.
17. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, et al. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. Neurosci Lett. Apr 24 1986;65(3):351-5.
18. Hof PR, Morrison JH. The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer's disease and related dementing conditions. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, eds. Alzheimer's Disease. New York: Lippincott Raven; 1994:197-229.
19. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology. Apr 1991;41(4):479-86.
20. Crystal HA, Horoupian DS, Katzman R, et al. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. Ann Neurol. Aug 1982;12(2):186-8.
21. Crook R, Verkkoniemi A, Perez-Tur J, et al. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. Nat Med. Apr 1998;4(4):452-5.
22. Verkkoniemi A, Somer M, Rinne JO, et al. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: clinical characterization. Neurology. Mar 14 2000;54(5):1103-9.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. Nov 1975;12(3):189-98.

24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. Nov 1984;141(11):1356-64.
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. Jul 1984;34(7):939-44.
26. Kuljis RO. Lesions in the pulvinar in patients with Alzheimer's disease. J Neuropathol Exp Neurol. Mar 1994;53(2):202-11.
27. von Gunten A, Kovari E, Rivara CB, et al. Stereologic analysis of hippocampal Alzheimer's disease pathology in the oldest-old: evidence for sparing of the entorhinal cortex and CA1 field. Exp Neurol. May 2005;193(1):198-206.
28. Du Y, Dodel R, Hampel H, et al. Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer disease. Neurology. Sep 11 2001;57(5):801-5.
29. Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, et al. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. Oct-Dec 2006;20(4):255-62.
30. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. Feb 2008;5(1):83-9.
31. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Gabapentin as a possible treatment of behavioral alterations in Alzheimer disease (AD) patients. Eur J Neurol. Sep 2001;8(5):501-2.
32. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of A{beta} immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. Neurology. Apr 7 2005.
33. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. Arch Neurol. Jul 2003;60(7):1023; author reply 1023-4.
34. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and

dementia: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. Oct 2004;85(10):1694-704.
35. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. Proc Natl Acad Sci U S A. Mar 13 2001;98(6):3440-5.
36. Irizarry MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics. J Neuropathol Exp Neurol. Oct 2001;60(10):923-8.
37. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med. Nov 25 1999;341(22):1670-9.
38. Selkoe DJ. Treating Alzheimer's disease: a new era begins. Neurol Alert. 2000;18:81-2.
39. Slagle MA. Featured CME topic: dementia. Medication update. South Med J. Jul 2001;94(7):678-81.
40. Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. Nov 2001;122(16):1961-9.
41. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol. Mar 30 2000;393(1-3):165-70.
42. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology. Jun 27 2000;54(12):2261-8.
43. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology. Jun 27 2000;54(12):2269-76.
44. Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. May 2007;55(5):800-1.
45. Paul R. Solomon, PhD; Aliina Hirschoff; Bridget KellyMahri Relin; Michael Brush; Richard D. DeVeaux, PhDWilliam W. Pendlebury, MD;Arch Neurol. 1998;55: 349-355
46. Heather S Anderson, Rodrigo O Kuljis. Alzheimer Diseas: www.emedicine.medscape.com.